



Fosterskadende effekter af alkoholforbrug under graviditeten

Petersen, Gitte Lindved; Kesmodel, Ulrik Schiøler; Strandberg-Larsen, Katrine

Publication date:
2015

Document version
Andet version

Citation for published version (APA):
Petersen, G. L., Kesmodel, U. S., & Strandberg-Larsen, K. (2015). *Fosterskadende effekter af alkoholforbrug under graviditeten*. (1 udg.).
https://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed/graviditet/familieambulatorier/~/_media/4331F08B79324C0585C3568AF96B3062.ashx



Fosterskadende effekter af alkoholforbrug under graviditeten

Marts 2015

Udarbejdet for Sundhedsstyrelsen af Gitte Lindved Petersen, Ulrik Schiøler Kesmodel og Katrine Strandberg-Larsen.

Fosterskadende effekter af alkoholforbrug under graviditeten
- Udarbejdet for Sundhedsstyrelsen af Gitte Lindved Petersen, Ulrik Schiøler Kesmodel og Katrine Strandberg-Larsen.

© Københavns Universitet, 2015. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Københavns Universitet
Nørregade 10
1165 København K

URL: <http://www.sst.dk>

Emneord: gravide, alkohol, fosterskader

Sprog: Dansk

Version: 1.0

Versionsdato: 16. marts 2015

Format: pdf

Udgivet af Københavns Universitet for Sundhedsstyrelsen, marts 2015.

Elektronisk ISBN: 87-987441-4-3

Indholdsfortegnelse

SAMMENFATNING	5
INTRODUKTION	7
Læsevejledning.....	7
BAGGRUND.....	8
Alkoholforbrug blandt gravide i Danmark	8
Officielle anbefalinger vedrørende alkoholforbrug i graviditeten.....	9
Biologisk effekt af alkoholforbrug i graviditeten.....	9
Formål.....	10
METODE	11
Udvælgelse af relevante undersøgelser	11
Definitioner.....	12
RESULTATER.....	13
Undersøgelser blandt mennesker	13
FASD	13
FAS	15
Spontan abort	18
Dødfødsel.....	19
Død efter fødsel	20
Lav fødselsvægt og væksthæmning	21
Præterm fødsel	22
Neurologisk udviklingsforstyrrelse	23
Motorisk udviklingsforstyrrelse	25
Mental/psykisk sygdom	26
Misdannelser.....	27
Somatisk sygdom.....	29
Undersøgelser blandt dyr	30
DISKUSSION	32
Opsummering af resultater	32
Undersøgelser blandt mennesker	32
Undersøgelser blandt dyr	32
Sammenligning af fund blandt mennesker og dyr	32
Diskussion af metodeproblemer	33
Selektionsproblemer	33
Informationsproblemer	34
Måleusikkerhed og datakvalitet	34
Forveksling af årsager.....	35

Identifikation af FASD og FAS	36
Identifikation af litteratur	37
Generaliserbarhed og individuelle forskelle	37
KONKLUSION.....	38
REFERENCELISTE.....	39
BILAGSFORTEGNELSE	48
Bilag 1: Litteraturgennemgange med tidsperiode for litteratursøgning, alkoholforbrug og fosterskade(r)	49
Bilag 2: Litteraturgennemgange og undersøgelser fordelt på fosterskader	51

Sammenfatning

I denne rapport sammenfattes eksisterende viden om fosterskadelige effekter af alkoholforbrug under graviditeten baseret på epidemiologiske undersøgelser.

Rapporten indeholder også en kortfattet sammenfatning af de mest centrale fund fra undersøgelser blandt dyr.

Alkohol er et organisk opløsningsmiddel og et fosterskadende stof. Et fosters evne til at nedbryde alkohol er anslået til at være 5 – 10 % af voksnes evne, og fosteret er derved udsat for alkohol i længere tid.

I rapporten skelnes mellem højt dagligt, dagligt, ugentligt og episodisk højt alkoholforbrug defineret som følgende:

Højt dagligt forbrug	Indtag af minimum 2-3 genstande pr. dag under graviditeten
Dagligt alkoholforbrug	Indtag af >6 genstande pr. uge og op til 2 genstande pr. dag under graviditeten
Ugentligt alkoholforbrug	Indtag af >0 og op til 6 genstande pr. uge under graviditeten
Episodisk højt alkoholforbrug	Indtag af 5 eller flere genstande ved én enkelt lejlighed, hvis ikke andet er anført. Episodisk højt alkohol forbrug er det, der i den engelsksprogede litteratur betegnes 'binge drinking'

Rapporten bekræfter, at der er stærk evidens for, at et højt alkoholforbrug under graviditeten kan give fosterskader. Resultaterne blandt mennesker viser, at dagligt og højt dagligt alkoholforbrug under graviditeten er sammenhængende med en række fosterskader som hører under samlebetegnelsen FASD (fetal alcohol spectrum disorders), herunder FAS (føtalt alkoholsyndrom). Ved et højt dagligt forbrug ses der yderligere sammenhæng med for tidlig fødsel, og blandt børnene er der fundet øget risiko for nedsat immunforsvar med hyppigere forekomst af bakterielle infektioner, psykoselignende symptomer med hallucinationer, vrangforestillinger og tankeinterferens. En mindre undersøgelse har vist øget risiko for depression og fobier, og omkring halvdelen af unge med FASD er fundet at være selvmordstruede. Ved et dagligt forbrug af alkohol

under graviditeten ses sammenhæng med spontan abort, dødfødsel, lav fødselsvægt, væksthæmning, neurologiske udviklingsforstyrrelser, motoriske udviklingsforstyrrelser, ADHD og adfærdsforstyrrelser og misdannelser i organer som hjerte, nyrer, øjne, ører, skelet, negle, kønsorganer, urinveje og brok.

Det er usikkert, hvilke skadelige effekter henholdsvis ugentligt og episodisk højt alkoholforbrug under graviditeten har på fosteret, idet undersøgelserne på området ikke viser entydige resultater. Det kan således ikke udelukkes, at mindre alkoholforbrug under graviditeten kan øge risikoen for spontan abort og mindre neurologiske udviklingsforstyrrelser. Sidstnævnte er i enkelte små studier kommet til udtryk ved at børnene er svære at trøste, kræsne, regelbrydende, aggressive og/eller påtrængende. Derudover kan de have opmærksomhedsforstyrrelser og psykiske problemer i form af angst, depression og/eller social tilbagetrækning. Desuden indikerer enkelte undersøgelser, at episodisk højt alkoholforbrug i graviditeten øger risikoen for dødfødsel og vuggedød. Det kan desuden ikke udelukkes, at episodisk højt alkoholforbrug kan medføre risiko for misdannelser som kryptorkisme hos drengebørn, læbe-ganespalte og misdannelser i nyrerne. Det skal dog fremhæves, at langt fra alle undersøgelser har påvist disse effekter, og det er vanskeligt at afgøre om det er metodiske udfordringer, der skaber eller maskerer en sammenhæng mellem hhv. ugentligt alkoholforbrug eller episodisk højt alkoholforbrug og disse fosterskader.

Epidemiologiske undersøgelser, der danner grundlag for denne rapport, bygger på oplysninger for et stort antal individer. Herved opnås viden om gravide og fostre som samlet gruppe. Gravide og/eller fostre kan dog være mere eller mindre følsomme over for effekten af alkohol. Børn, der i fostertilværelsen var udsat for samme niveauer af alkohol, oplever således ikke nødvendigvis samme effekter af det.

Introduktion

I denne rapport præsenteres eksisterende viden om hvilke fosterskadende effekter, der kan være forbundet med alkoholforbrug under graviditeten. Denne viden er relevant i forbindelse med både forebyggende og behandlende initiativer vedrørende alkohol og graviditet, herunder udformning af anbefalinger og afdækning samt indsats i forhold til børn med medfødte alkoholskader.

Rapporten er baseret på de nyeste videnskabelige litteraturgennemgange, og derudover inddrages resultater fra videnskabelige undersøgelser, der er udgivet efter udarbejdelsen af disse.

Rapporten er udarbejdet for Sundhedsstyrelsen af Gitte Lindved Petersen og Katrine Strandberg-Larsen, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Afdeling for Social Medicin, Københavns Universitet samt af Ulrik Schiøler Kesmodel, Gynækologisk-obstetrisk afdeling Y, Aarhus Universitetshospital, og Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet.

Læsevejledning

Rapporten er opbygget med et indledende baggrundsafsnit (side 8-11), hvor der redegøres for relevansen af denne rapport og opsummeres relevante tal for gravides alkoholforbrug i Danmark, officielle anbefalinger og biologiske effekter af alkoholforbrug under graviditeten. Endelig fremstilles formålet med rapporten.

Efter dette følger et metodeafsnit, hvori der redegøres for den anvendte fremgangsmåde (side 11-13), herunder hvordan de inkluderede undersøgelser er udvalgt, og hvordan relevante begreber er defineret.

Resultatafsnittet (side 13-32) indeholder en præsentation af fund blandt hhv. mennesker og dyr, der har været udsat for alkohol i fostertilværelsen.

I diskussionen (side 32-38) opsummeres resultater blandt hhv. mennesker og dyr og disse sammenholdes. Herefter fremhæves relevante udfordringer forbundet med de anvendte metoder. Slutteligt sammenfattes den genererede viden i en konklusion (side 38).

Baggrund

Helt tilbage til oldtidens Grækenland er der fundet beskrivelser af fosterskadende effekter af alkoholforbrug i graviditeten, men først i 1968 dokumenterede Lemoine *et al.*¹ problemer blandt børn af mødre med højt alkoholforbrug. I starten af 1970'erne blev det for første gang i den engelsksprogede litteratur beskrevet i detaljer, hvordan misdannelser kommer til udtryk hos børn af mødre med betydeligt alkoholforbrug i graviditeten. Betegnelsen føtalt alkoholsyndrom (FAS) blev indført, og der blev opstillet egentlige kriterier for diagnosticeringen². Siden har flere undersøgelser vist, at alkoholeksponering under graviditeten kan have skadelige virkninger, og evidensen for at højt alkoholforbrug under graviditeten kan medføre skader på fosteret er stærk. Derimod er effekterne af lavt til moderat alkoholforbrug mindre klar³. Omfanget af den forebyggelige sygdomsbyrde som følge af fostres alkoholeksponering i graviditeten er dermed svær at præcisere..

Alkoholforbrug blandt gravide i Danmark

Samlet set tyder opgørelser af danske tal på, at alkoholforbruget i forbindelse med graviditet er faldet i løbet af de sidste 15 år. I 2013 rapporterede 83 % af de gravide omkring graviditetsuge 12 et alkoholforbrug på nul genstande pr. uge, mens 40 % angav episodisk højt alkoholforbrug på 5 genstande eller mere ved samme lejlighed, typisk tidligt i graviditetsforløbet⁴.

I Danmark findes der ingen egentlige opgørelser eller estimeringer af antallet af graviditeter, der udsættes for højt alkoholforbrug. Opgørelser fra de nationale registre opfanger kun de mest alvorlige tilfælde, idet ikke alle gravide med et problematisk alkoholforbrug vil opsøge behandling eller opleve alkoholbetingede helbredsgener, der kræver sygehuskontakt. Ifølge sådanne opgørelser er 0,1 % og 0,4 % af gravide i kontakt med hhv. alkoholbehandling eller sygehus grundet en alkoholrelateret lidelse i perioden fra ét år før graviditetens påbegyndelse til et år efter graviditetens afslutning⁴.

FAS blev indført som diagnose i 1994, og i alt er 153 børn født i perioden 1994-2010 blevet registreret med denne diagnose frem til og med 2010⁴.

Officielle anbefalinger vedrørende alkoholforbrug i graviditeten

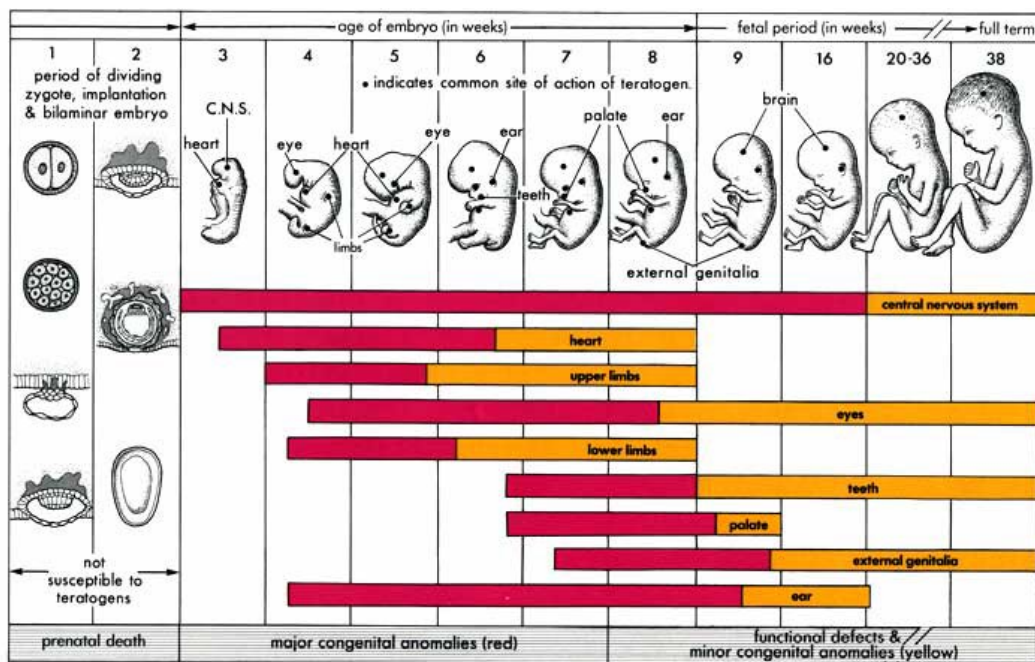
I flere lande er de officielle anbefalinger vedrørende alkoholforbrug under graviditeten blevet ændret flere gange i forskellige retninger⁵. Danmark er i den sammenhæng ingen undtagelse, idet anbefalingerne i 1999 blev liberaliseret for derefter at blive ændret i en mere restriktiv retning igen i 2007. De gældende retningslinjer lyder således i dag: ”Er du gravid – undgå alkohol. Prøver du at blive gravid – undgå alkohol for en sikkerheds skyld.”⁶.

Biologisk effekt af alkoholforbrug i graviditeten

Alkohol er et organisk opløsningsmiddel, der primært nedbrydes i leveren, og der er både inter- og intraindividuel variation i, hvor meget alkohol der absorberes fra mave-tarmkanalen. Alkohol passerer let over moderkagen til fosteret, og der er således tæt sammenhæng mellem alkoholkoncentration i blodet hos moder og foster⁷. Stigninger i moderens alkoholkoncentration i blodet kan aflæses i fosteret indenfor et minut. Stigningen i fosterets blod-alkoholkoncentration er langsommere, men indenfor 1 til 2 timer efter alkoholindtagelsen vil fosterets blod-alkoholkoncentration være på næsten samme niveau som moderens⁸.

Effekten af alkoholforbrug under graviditeten afhænger af optagelse og omsætning hos både den gravide og fosteret. Noget tyder på, at gentyper, der medfører hurtig nedbrydning af alkohol, har en beskyttende effekt mod unormal udvikling hos nyfødte⁹, og sårbarhed over for alkohol kan således være delvist genetisk bestemt^{10;11}. Fosterets evne til at nedbryde alkohol er anslået til at være 5-10 % af voksnes evne, og fosteret er derved udsat for alkohol i længere tid, samtidigt med at fosteret genoptager alkohol gennem indtag af fostervand⁸.

I Figur 1 ses mulige effekter af udsættelse for skadelige stoffer på forskellige stadier af fosterets udvikling. Figuren viser, at de potentielle skader, der kan opstå hos et foster som følge af udsættelse for alkohol, afhænger af hvornår i graviditeten alkoholforbruget finder sted. Graviditetsugerne angivet med rødt illustrerer perioderne med risiko for skader på fosterets forskellige organstrukturer. Graviditetsugerne angivet med gult illustrerer perioderne, hvor der er risiko for skader på fosterets forskellige organfunktioner, men også risiko for mindre skader på organernes struktur.



Figur 1: Mulige effekter af udsættelse for skadelige stoffer på forskellige stadier af fosterets udvikling. Kilde: "FASD: The Hidden Harm. Inquiry into prevention, diagnosis and management of Fetal Alcohol Spectrum Disorders."¹².

Formål

I denne rapport sammenfattes resultater fra undersøgelser blandt mennesker af, hvilke skadelige effekter der kan forekomme hos børn eksponeret for forskellige niveauer af alkohol under graviditeten. Fra undersøgelser blandt dyr sammenfattes kort, hvilke skadelige effekter der ses hos afkom af dyr eksponeret for alkohol i drægtighedsperioden. Afsluttende diskuteres den syntetiserede viden, mulige forklaringer på resultaterne og udfordringer forbundet med at afdække skadelige effekter af alkoholforbrug under graviditeten.

Metode

I det følgende beskrives grundlaget for udvælgelsen af publicerede epidemiologiske undersøgelser af viden om fosterskadende effekter af alkoholforbrug under graviditeten. Derudover defineres centrale betegnelser, der anvendes i rapporten.

Udvælgelse af relevante undersøgelser

Siden introduktionen af den engelske betegnelse FAS i 1973 er der forsket i skadelige effekter af udsættelse for alkohol i fostertilværelsen. Der findes en meget omfattende mængde litteratur på området, herunder flere systematiske gennemgange.

I denne rapport sammenfattes hovedfund fra de nyeste litteraturgennemgange af fosterskadende effekter af alkoholforbrug under graviditeten blandt mennesker. Disse er identificeret ud fra en søgning i PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) ved anvendelse af følgende søgestreng: "prenatal alcohol exposure" [på dansk: prænatal alkoholeksponering] afgrænset til litteraturgennemgange, systematiske litteraturgennemgange og meta-analyser udgivet på engelsk.

Ud fra de nyeste relevante litteraturgennemgange er identificeret og inkluderet nyere undersøgelser, som er udgivet efterfølgende til og med 2. juni 2014. Dette er ligeledes sket ved at søge i PubMed, men her er primært anvendt de søgeord, der angives i de udvalgte litteraturgennemgange, og der er yderligere afgrænset til artikler, der er tilgængelige i sin fulde længde.

Endelig er inddraget kendte undersøgelser af høj kvalitet samt undersøgelser af relevans identificeret via litteraturhenvisninger i den indsamlede litteratur.

I denne rapport sammenfattes ligeledes hovedfund fra de nyeste litteraturgennemgange af fosterskadende effekter forbundet med udsættelse for alkohol i drægtighedsperioden blandt dyr.

Definitioner

I rapporten skelnes mellem højt dagligt, dagligt, ugentligt og episodisk højt alkoholforbrug defineret som følgende:

- **Højt dagligt forbrug:** Indtag af minimum 2-3 genstande pr. dag under graviditeten
- **Dagligt alkoholforbrug:** Indtag af >6 genstande pr. uge og op til 2 genstande pr. dag under graviditeten
- **Ugentligt alkoholforbrug:** Indtag af >0 og op til 6 genstande pr. uge under graviditeten
- **Episodisk højt alkoholforbrug:** Indtag af 5 eller flere genstande ved én enkelt lejlighed, hvis ikke andet er anført. Episodisk højt alkohol forbrug er det, der i den engelsksprogede litteratur betegnes 'binge drinking'.

Grundet forskellige kategoriseringer af alkoholforbrug er de forskellige undersøgelser beskrevet under det forbrug, hvor de passer bedst ind.

Resultater

Undersøgelser blandt mennesker

Ud fra en litteratursøgning blev der i alt identificeret 424 litteraturgennemgange af fosterskader hos mennesker ved alkoholforbrug under graviditeten. Heraf blev 32 vurderet af relevans, og disse er listet i Bilag 1. I Bilag 2 ses nyere undersøgelser udgivet senere end de udvalgte litteraturgennemgange.

I det følgende sammenfattes resultater fra de relevante litteraturgennemgange og nyere undersøgelser af fosterskadende effekter af alkoholforbrug under graviditeten.

FASD

Hvad er FASD?

”Fetal alcohol spectrum disorders” (FASD) er samlebetegnelsen for medfødte skader som følge af udsættelse for alkohol i fostertilværelsen². FASD omfatter fysiske såvel som mentale skader, og benævnelsen blev introduceret grundet et behov for en samlet betegnelse for skader blandt børn, der ikke opfylder de diagnostiske kriterier for FAS (se afsnit om FAS, s. 15)¹¹. FASD er således ikke en egentlig diagnose¹³.

Identifikation af børn med FASD

Identificering af børn med FASD kan være vanskelig i en tidlig alder². Viden om, at en gravid har drukket alkohol (uanset mængde), er ikke tilstrækkeligt grundlag for at anvende betegnelsen FASD. I stedet anvendes en udelukkelsesmetode² baseret på 3 kriterier (karakteristiske ansigtstræk, væksthæmning og neurologiske udviklingsforstyrrelser), som ikke alle nødvendigvis skal være til stede¹¹. I tabellen nedenfor fremgår de mere specifikke kriterier for FASD.

Kriterier for FASD²	
1	FAS med bekræftet alkoholeksponering under graviditeten
2	FAS uden bekræftet alkoholeksponering under graviditeten
3	<p>Partiel FAS med bekræftet alkoholeksponering under graviditeten</p> <p>Opfyldelse af alle 3 følgende kriterier:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Alkoholeksponering under graviditeten bekræftet 2) 2 eller 3 af følgende karakteristiske ansigtstræk: <ol style="list-style-type: none"> a) Glat næse-læbefure b) Tynd overlæbe c) Korte øjenspalter 3) Mindst ét af følgende kriterier: <ol style="list-style-type: none"> a) Hæmmet vækst i længde/højde eller vægt under og/eller efter fødslen (≤ 10. percentil justeret for race-/etnicitetsnormer hvis muligt) b) Underudviklet hjerne eller abnormal udvikling inklusiv mindst 1 af følgende abnormaliteter: Strukturelle anormaliteter i hjernen eller hovedomfang ≤ 10. percentil c) Adfærdsmæssige eller kognitive anormaliteter som ikke stemmer overens med udviklingstrin og ikke kan forklares med genetisk prædisponering, familiemæssig baggrund eller miljø alene. Anormaliteterne inkluderer: markant ringere præstationsevne (ifm. problemløsning, planlægning, dømmekraft, abstraktion, metakognition og matematiske opgaver), forringede sproglige egenskaber og uorganiseret adfærd (vanskeligheder ifm. personlig adfærd, følelsesmæssig ustabilitet, motorisk dysfunktion, forringet faglig præstationsevne og mindre social interaktion)
4	<p>Partiel FAS uden bekræftet alkoholeksponering under graviditeten</p> <p>Opfyldelse af punkt 3.2 og 3.3</p>
5	<p>Alkoholrelaterede fødselsdefekter</p> <p>Opfyldelse af alle 3 følgende kriterier:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Bekræftet alkoholeksponering under graviditeten 2) 2 eller 3 af følgende karakteristiske ansigtstræk: <ol style="list-style-type: none"> a) Glat næse-læbefure b) Tynd overlæbe c) Korte øjenspalter 3) Kognitive strukturelle defekter inkl. misdannelser og dysplasi i mindst 1 af følgende kategorier: Hjerne, skelet, nyrer, øjne eller ører (hvis patienten kun udviser mindre anomalier kræves ≥ 2)
6	<p>Alkoholrelaterede neurologiske udviklingsforstyrrelser</p> <p>Opfyldelse af begge følgende kriterier:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Bekræftet alkoholeksponering under graviditeten 2) Mindst 1 af følgende: <ol style="list-style-type: none"> a) Underudviklet hjerne eller abnormal udvikling inklusiv mindst 1 af følgende anormaliteter: <ol style="list-style-type: none"> i) Strukturelle anormaliteter i hjernen ii) Hovedomfang ≤ 10. percentil b) Adfærdsmæssige eller kognitive anormaliteter som ikke stemmer overens med udviklingstrin og ikke kan forklares med genetisk prædisponering, familiemæssig baggrund eller miljø alene. Anormaliteterne inkluderer: markant ringere præstationsevne (ifm. problemløsning, planlægning, dømmekraft, abstraktion, metakognition og matematiske opgaver), forringede sproglige egenskaber og uorganiseret adfærd (vanskeligheder ifm. personlig adfærd, følelsesmæssig ustabilitet, motorisk dysfunktion, forringet faglig præstationsevne og mindre social interaktion)

I de følgende afsnit (fra side 13) præsenteres hvilke skader under samlebetegnelsen FASD, der er fundet sammenhængende med udsættelse for forskellige niveauer af alkoholforbrug i fostertilværelsen.

FAS

Hvad er FAS?

FAS er den eneste enkeltdiagnose i ICD10-diagnosesystemet, der entydigt relateres direkte til udsættelse for alkohol under graviditeten. Der er ikke oprettet diagnoser i ICD10-diagnosesystemet for andre alkoholrelaterede tilstande som indgår i samlebetegnelsen FASD¹³. Prævalensen af FAS varierer mellem lande, etniske grupper og over tid¹⁴, og på verdensplan er der rapporteret mellem 0,2 og 2,0 tilfælde pr. 1.000 levendefødte barn¹³.

Diagnosticering af FAS

FAS diagnosticeres ud fra 3 kriterier (karakteristiske ansigtstræk, væksthæmning og neurologiske udviklingsforstyrrelser) og enten bekræftet eller formodet udsættelse for alkohol i fostertilværelsen. Det kan være vanskeligt at diagnosticere FAS før 2-års alderen, og efter puberteten kan nogle af de karakteristiske ansigtstræk blive mindre manifesterede. Diagnosticeringen finder oftest sted i barndommen^{13;14}, og optimalt set bør den stilles i 3-12-års alderen¹¹. Det er imidlertid de færreste børn, der i fostertilværelsen var udsat for alkohol, som udvikler FAS¹⁴.

I tabellen nedenfor ses to sæt diagnosticeringskriterier for FAS, som de er formuleret i detaljer af to forskellige institutioner ("Centers for Disease Control and Prevention", CDC og "Institute of Medicine", IoM). Der er visse forskelle mellem de to definitioner, idet definitionen formuleret af CDC indeholder flere detaljer vedrørende især de neurologiske udviklingsforstyrrelser (punkt 3) sammenlignet med IoM's definition. FAS er den eneste alkoholskade hos fosteret/barnet, som har sin egen diagnosekode. De forskellige diagnostiske kriterier afspejler, at selv en tilstand, som udgør en enkelt diagnostisk enhed, og dermed må formodes at være præcist defineret, ikke er helt entydigt defineret.

Diagnosticeringskriterier ifølge Centers for Disease Control and Prevention¹³	Diagnosticeringskriterier ifølge Institute of Medicine²
Opfyldelse af følgende 3 kriterier:	Opfyldelse af følgende 3 kriterier:
1 Samtlige 3 af følgende karakteristiske ansigtstræk (under hensyntagen forskellige normer mellem etniske grupper): 1) Glat næse-læbefure 2) Tynd overlæbe 3) Korte øjenspalter	1 2 eller 3 af følgende karakteristiske ansigtstræk: 1) Glat næse-læbefure 2) Tynd overlæbe 3) Korte øjenspalter
2 Prænatal eller postnatal hæmmet vækst i højde eller vægt (≤ 10 . percentil justeret for alder, køn, gestationsalder og race/etnicitet)	2 Prænatal og/eller postnatal hæmmet vækst i højde eller vægt (≤ 10 . percentil justeret for race-/etnicitetsnormer hvis muligt)
3 Mindst 1 af følgende CNS anormaliteter: <u>Strukturelle:</u> <ul style="list-style-type: none"> Hovedomfang ≤ 10. percentil justeret for alder og køn Klinisk meningsfulde misdannelser af hjernen observerbare ved scanning (fx reduceret størrelse eller ændret form af hjernebjælken, lillehjernen eller basalganglier) <u>Neurologiske:</u> <ul style="list-style-type: none"> Fx motoriske problemer eller kræmper Må ikke skyldes postnatale anfald eller feber eller andre milde neurologiske symptomer uden for normalområdet <u>Funktionelle:</u> <ul style="list-style-type: none"> Testresultater væsentligt under forventet iht. alder, uddannelsesniveau eller ét af følgende forhold: <ol style="list-style-type: none"> Kognitive eller intellektuelle begrænsninger på flere områder (eller betydelig forsinket udvikling blandt yngre børn) med præstation under 3. percentil (dvs. 2 standardafvigelser under gennemsnittet i standardiserede tests) Funktionelle begrænsninger < 16. percentil (dvs. 1 standardafvigelse under gennemsnittet i standardiserede tests) i mindst 3 af følgende: <ul style="list-style-type: none"> Underudviklet eller fejludviklet kognitivt eller fysisk Eksekutive funktionsforstyrrelser Motorisk bagud i udvikling Problemer med 	3 Underudviklet hjerne eller abnormal udvikling inklusiv mindst 1 af følgende abnormaliteter: <ol style="list-style-type: none"> Strukturelle abnormaliteter i hjernen Hovedomfang ≤ 10. percentil

koncentration/hyperaktivitet, sociale færdigheder eller andre problemer (fx sensoriske problemer, problemer med pragmatisk sprog eller hukommelsesbesvær)	
Alkoholeksponering under graviditeten bør være bekræftet eller ukendt. FAS-diagnosen kan stilles selvom alkoholforbrug i graviditeten er ubekræftet hvis alle øvrige kriterier er opfyldt. I tilfælde hvor alkoholforbrug kan afvises (fx pga. fængsling) kan FAS-diagnosen ikke stilles.	FAS-diagnosen kan stilles selvom alkoholforbrug i graviditeten er ubekræftet hvis alle øvrige kriterier er opfyldt. Alkoholeksponering under graviditeten defineres som et mønster af overforbrug karakteriseret ved betydeligt og regelmæssigt forbrug eller stort sporadisk højt alkoholforbrug. Mønsteret kan indebære hyppige episoder med beruselse, udvikling af tolerans eller abstinenser, sociale problemer relateret til alkoholforbrug, retslige problemer relateret til alkoholforbrug, fysisk risikabel adfærd ifm. alkoholforbrug eller alkoholrelaterede medicinske problemer som eksempelvis leversygdom.

Flere genetiske diagnoser er forbundet med udvikling af træk, der ligner dem forårsaget af udsættelse for alkohol under graviditeten². Syndromer, der ligner FAS, omfatter Williams, Dubowitz' syndrom og føtalt hydantoin syndrom, men ingen af disse har den fulde konstellation af de karakteristika, det indgår i diagnosticeringskriterierne for FAS¹³.

Mængde og hyppighed af alkoholforbrug ved FAS

Der er fundet sammenhæng mellem udsættelse for 6 eller flere genstande dagligt eller hyppige episoder med højt alkoholforbrug på 5-6 genstande ved samme lejlighed og mindst 45 genstande pr. måned i fostertilværelsen og udvikling af FAS¹⁴. En præcis grænse for hvor meget alkohol under graviditeten, der medfører risiko for FAS kendes imidlertid ikke.

Det kan være svært at få bekræftet, hvor stort en mors alkoholforbrug var under graviditeten bl.a. grundet stigmatiseringsrisiko. FAS kan dog diagnosticeres selvom alkoholforbruget forbliver ukendt, hvis alle andre kriterier er opfyldt. Hvis det kan dokumenteres, at moren ikke drak alkohol under graviditeten, er FAS ikke en korrekt diagnose. Dette vil i så fald indebære, at datoen for konception er kendt, og at kvinden ikke drak alkohol fra denne dag og frem af en eller anden årsag, fx fængsling¹³.

Andre forhold og karakteristika ved FAS

Sværhedsgrad af skader forbundet med FAS kan variere, men de er altid livsvarige. Trækkene ændrer sig ofte med alder og udvikling, og da FAS er et syndrom og ikke en sygdom, kan der optræde yderligere træk end dem, der er beskrevet i diagnosticeringskriterierne¹³.

FAS er en kompleks lidelse, hvor den fosterskadende effekt af alkohol interagerer med andre miljømæssige og genetiske faktorer¹¹. Faktorer som forbrug af tobak, cannabis, kokain og koffein har muligvis en forstærkende virkning på den skadelige effekt af alkohol¹⁴.

Blandt kvinder, der i forvejen har et barn med FAS, er der særlig stor sandsynlighed for, at det næste barn også får FAS¹³, og der er øget forekomst af børn med FAS i familier med lav socioøkonomisk status¹⁴.

Sammenlignet med andre børn, bor børn med FAS oftere i ustabile og dysfunktionelle familier, og de ender oftere i gentagne anbringelser¹⁴. Der er således fundet flere børn med FAS blandt anbragte børn sammenlignet med børn, der bor hos deres biologiske forældre¹³.

I de følgende afsnit præsenteres hvilke fosterskader, der er fundet sammenhængende med udsættelse for de fire forskellige niveauer og mønstre af alkoholforbrug under graviditeten.

Spontan abort

Højt dagligt alkoholforbrug

Højt dagligt forbrug af alkohol kan øge risikoen for spontan abort^{8;15;16}. Resultaterne blandt kvinder, der er afhængige af alkohol, er dog ikke entydige, idet ikke alle påviser øget risiko¹⁶.

Dagligt alkoholforbrug

Overordnet set øger dagligt alkoholforbrug risikoen for spontan abort, og det er antydnet, at risikoen stiger ved stigende forbrug^{7;16-18}. Resultaterne vedrørende dagligt alkoholforbrug er imidlertid tvetydige, idet ikke alle har påvist en øget abortrisiko.

Ugentligt alkoholforbrug

Det er uklart om ugentligt alkoholforbrug øger risikoen for spontan abort, idet resultaterne er yderst tvetydige. Ud af 12 undersøgelser, der har belyst sammenhængen mellem ugentligt alkoholforbrug og spontan abort, viser 5 forøget risiko^{3;17;19-21}. Forbrug helt ned til 1-4 genstande om ugen er vist sammenhængende med tidlig spontan abort^{21;22}, mens en nyere undersøgelse af spontan abort i første trimester ikke viste en sammenhæng med hyppighed af alkoholforbrug pr. uge²⁰.

Episodisk højt alkoholforbrug

Få små, og kun én større undersøgelse, har belyst sammenhængen mellem episodisk højt alkoholforbrug og spontan abort²³⁻²⁶. Resultaterne viser, at episodisk højt forbrug ikke øger risikoen for spontan abort, og dette er uanset antal af og tidspunkt for episoder med episodisk højt forbrug²⁶.

Dødfødsel

Højt dagligt alkoholforbrug

Resultater fra undersøgelser vedrørende sammenhængen mellem alkoholforbrug og dødfødsel er tvetydige, men hovedparten indikerer at højt dagligt forbrug af alkohol forøger risikoen^{5;27;28}.

Dagligt alkoholforbrug

Risiko for dødsfødsel forøges ved et dagligt forbrug af alkohol^{18;29;30}. En enkelt undersøgelse har indikeret, at der primært er en øget forekomst af dødsfødsler forårsaget af føtoplacentær dysfunktion i forbindelse med alkoholforbrug i graviditeten²⁹.

Ugentligt alkoholforbrug

Der er ikke påvist en sammenhæng mellem ugentligt alkoholforbrug og risiko for dødfødsel^{3;21}.

Episodisk højt alkoholforbrug

En enkelt undersøgelse, der undersøgte sammenhængen mellem episodisk højt alkoholforbrug og dødsfødsel, viste, at kvinder der havde 3 eller flere episoder med højt alkoholforbrug under graviditeten havde en øget risiko for dødfødsel²⁶.

Død efter fødsel

Højt dagligt alkoholforbrug

Sammenhængen mellem alkoholforbrug og død efter fødslen er ikke velundersøgt, og de fleste undersøgelser er, pga. den lave dødshyppighed af yderst begrænset størrelse^{29;31}. Evidensen for en sammenhæng mellem alkoholforbrug under graviditeten og dødelighed er derfor ikke overbevisende. Nyere forskning indikerer dog, at højt dagligt alkoholforbrug under graviditeten øger risikoen for spædbarnsdødelighed (død i første leveår) og vuggedød^{32;33}. Det er uklart, om risikoen kan tilskrives eksponering under graviditeten eller alkoholforbrug efter graviditeten, som influerer på forældreevnen³²⁻³⁴.

Dagligt alkoholforbrug

Ikke alle undersøgelser har påvist en sammenhæng mellem dagligt alkoholforbrug og spædbarnsdødelighed. Det er derfor uklart ved hvilket alkoholforbrug risikoen for død inden for første leveår forøges. En dansk undersøgelse har vist, at spædbarnsdødeligheden er højere blandt børn eksponeret for 4 genstande eller flere ugentligt sammenlignet med børn af mødre, der ikke drak under graviditeten³¹, mens et andet dansk studie ikke viste en sådan sammenhæng²⁹. Ligeledes er det vist, at en større andel af mødre til børn, der døde af vuggedød, havde drukket alkohol tidligt i graviditeten i forhold til mødre, hvis børn overlevede³⁵.

Ugentligt alkoholforbrug

Undersøgelser af ugentligt alkoholforbrug har ikke vist øget risiko for død inden for første leveår^{29;31}.

Episodisk højt alkoholforbrug

De få undersøgelser, som har set på sammenhængen mellem episodisk højt alkoholforbrug og død inden for første leveår, indikerer, at episodisk højt alkoholforbrug i graviditetens første trimester øger risikoen for vuggedød³⁵, og at ≥ 3 episoder med episodisk højt alkoholforbrug øger risikoen for død inden for første leveår³¹.

Lav fødselsvægt og væksthæmning

Højt dagligt alkoholforbrug

Væksthæmning både i fostertilværelsen og efter fødsel indgår som kriterier for FAS^{2;13}. Det er således velkendt, at et højt dagligt alkoholforbrug kan medføre væksthæmning.

Dagligt alkoholforbrug

Det er vist, at risikoen for både lav fødselsvægt, dvs. < 2500 g, og intrauterin væksthæmning stiger med forbrug over ca. 1 genstand pr. dag¹⁰. Desuden er det fundet, at børn af mødre, som drak dagligt under graviditeten, er mindre end gennemsnittet senere i livet^{36;37}.

Ugentligt alkoholforbrug

Ved alkoholforbrug op til ca. 1 genstand pr. dag ses ingen effekt på hverken lav fødselsvægt eller intrauterin væksthæmning^{10;38-41}. Gravide med et ugentligt forbrug har derimod en mindre risiko for at føde børn med lav fødselsvægt^{3;5}.

Episodisk højt alkoholforbrug

Studier af episodisk højt alkoholforbrug i graviditeten viser ikke konsistent effekt på barnets vækst. Undersøgelserne er imidlertid behæftet med metodiske problemer, og det er svært at adskille effekten af episodisk højt alkoholforbrug fra dagligt eller ugentligt forbrug⁴².

Resultaterne fra nyere mindre publicerede undersøgelser er tvetydige. Ét studie viser øget risiko for intrauterin væksthæmning ved indtag af ≥ 5 genstande ved samme lejlighed i andet trimester af graviditeten³⁸, mens et andet studie ikke viste sammenhæng med indtag af ≥ 6 genstande ved samme lejlighed før gestationsuge 15⁴⁰. Yderligere har en enkelt mindre undersøgelse vist, at børn af

mødre, som enten indtog ≥ 2 genstande pr. dag eller havde mindst 2 episoder med ≥ 4 genstande ved samme lejlighed i første trimester havde en mindre vægtøgning i spædbarnsalderen og oftere var væksthæmmet i 9-årsalderen i forhold til børn, hvis mødre drak $< 0,5$ genstand/dag og ikke angav episodisk højt alkohol forbrug i første trimester³⁶.

Præterm fødsel

Højt dagligt alkoholforbrug

Resultater fra en litteraturgennemgang der inkluderede 14 studier viste dobbelt så stor risiko for præterm fødsel ved alkoholforbrug på 7 genstande dagligt i graviditeten¹⁰. Højt dagligt alkoholforbrug på gennemsnitligt 3 genstande er vist at øge risikoen for præterm fødsel med 23 % eller mere sammenlignet med afholdenhed^{10;43}.

Dagligt alkoholforbrug

Der er ikke fundet øget risiko for præterm fødsel ved alkoholforbrug på op til ca. $1\frac{1}{2}$ genstand dagligt. Ved højere alkoholforbrug ses en dosis-respons sammenhæng med øget risiko for præterm fødsel ved højere alkoholforbrug¹⁰. Et nyere studie viste ingen sammenhæng mellem alkoholforbrug i graviditeten og risiko for præterm fødsel ved alkoholforbrug på op til >14 genstande pr. uge før gestationsuge 15⁴⁰.

Ugentligt alkoholforbrug

Ugentligt alkoholforbrug er ikke fundet sammenhængende med præterm fødsel¹⁰.

Dette understøttes af undersøgelser som enten ikke finder nogen sammenhæng mellem ugentligt alkoholforbrug og præterm fødsel^{38-40;43} eller finder beskyttende effekt^{3;39}.

Episodisk højt alkoholforbrug

Der er ikke fundet sammenhæng mellem episodisk højt alkoholforbrug (≥ 5 genstande ved samme lejlighed) og præterm fødsel^{38;40;42}.

Neurologisk udviklingsforstyrrelse

Højt dagligt alkoholforbrug

Det er velkendt, at et højt dagligt forbrug af alkohol kan medføre forstyrrelser i den neuropsykologiske udvikling, idet dette indgår som kriterier for FAS^{2;13} og forekommer oftere blandt individer med FASD sammenlignet med andre¹¹. Neurologiske udviklingsforstyrrelser omfatter fx udvikling af hjernen.

I en mindre undersøgelse fra 2012 blev børn med FASD fundet at klare sig dårligere end både børn med tilsvarende IQ og normalt udviklede børn målt på kommunikationsevner, almindelige hverdagsfærdigheder, socialiseringsevner og flere adaptive færdigheder⁴⁴.

Dagligt alkoholforbrug

Der er fundet sammenhæng mellem dagligt alkoholforbrug og øget risiko for psykomotoriske udviklingsforstyrrelser⁴⁵.

Nyere studier har vist, at udsættelse for dagligt alkoholforbrug i fostertilværelsen er sammenhængende med ringere opmærksomhed, selv om den gennemsnitlige opmærksomhed ikke var påvirket⁴⁶, forringet informationsbearbejdelse og tilpasningsevne⁴⁷, dårligere lugtesans⁴⁸, lavere kognitiv hastighed⁴⁹ og muligvis lavere IQ hos barnet⁵⁰.

Ugentligt alkoholforbrug

En meta-analyse fra 2013, som inkluderede resultater fra 34 studier, viste, at der ikke var en klar sammenhæng mellem ugentligt alkoholforbrug under graviditeten og barnets neuropsykologiske udvikling målt ved adfærd, akademisk/teoretisk præstationsevne, opmærksomhed, kognitiv funktion, sproglig og verbal udvikling, hukommelse, eksekutive funktioner, og visuel samt motorisk udvikling. Overordnet set blev der ikke fundet sammenhæng, men i underanalyser afgrænset til studier af højeste kvalitet, blev der fundet to modsat rettede sammenhænge. Ugentligt alkoholforbrug under graviditeten var sammenhængende med skadelig virkning på adfærd men positiv virkning på kognitive funktioner hos børnene⁵¹.

Udsættelse for ugentligt alkoholforbrug i fostertilværelsen blev ikke fundet sammenhængende med dårligere sprogudvikling blandt børn i en litteraturgennemgang, der inkluderede 3 studier⁵².

Mindre undersøgelser har fundet, at udsættelse for ugentligt alkoholforbrug i graviditeten øger risikoen for vanskeligheder med at blive trøstet, kræsenhed⁵³, regelbrydende, aggressiv og påtrængende adfærd, opmærksomhedsforstyrrelser, samt angst/depression, og social tilbagetrækning⁵⁴ hos børnene.

Andre undersøgelser viste ikke sammenhæng mellem ugentligt alkoholforbrug i graviditeten og børns humør, frygtssomhed⁵³, IQ⁵⁰, akademisk/teoretisk præstationsevne^{55;56}, rumforståelse, læse- eller matematiske færdigheder⁵⁷, styrker og svagheder (SDQ)^{56;58}, eksekutive funktioner⁵⁹ eller informationsomsætning/tilpasningsevne⁴⁷.

Episodisk højt alkoholforbrug

En samlet opgørelse og meta-analyse af resultater fra 34 studier viste skadelig effekt på barnets kognitive funktion i 6 mdr. til 14 års-alderen efter udsættelse for episodisk højt alkoholforbrug defineret som 4 eller flere genstande ved samme lejlighed i fostertilværelsen⁵¹. I underanalyser afgrænset til undersøgelser vurderet til at være af højeste kvalitet, blev der ikke fundet sammenhæng.

Sammenhængen mellem episodisk højt alkoholforbrug og neuropsykologisk udvikling var tydeligt til stede i ældre studier, men ikke de nyeste. Der var i meta-analysen ikke sammenhæng mellem episodisk højt forbrug og akademisk/teoretisk præstationsevne, opmærksomhed, adfærd, sproglig og verbal udvikling, hukommelse, eksekutive funktioner, og visuel samt motorisk udvikling⁵¹. Enkelte nyere undersøgelser har vist, at episodisk højt alkoholforbrug i graviditeten er associeret med dårligere akademisk/teoretisk præstationsevne⁵⁵, ringere informationsomsætning/tilpasningsevne⁴⁷, forringet mental udvikling, forsinket sprogudvikling, hyperaktivitet og opmærksomhedsforstyrrelser⁶⁰.

Andre undersøgelser har dog ikke fundet konsistente sammenhænge mellem episodisk højt alkoholforbrug i graviditeten og adfærdsproblemer⁵⁴, opmærksomhed⁴⁶, eksekutive funktioner⁵⁹, styrker og svagheder (SDQ)⁵⁸ eller IQ⁶¹ hos barnet.

Motorisk udviklingsforstyrrelse

Højt dagligt alkoholforbrug

I en litteraturgennemgang fra 2010 blev der i alle studier, der inkluderede børn med FAS eller børn af mødre med alkoholafhængighed (betegnes i den engelsksprogede litteratur ofte som "alcoholics"), fundet negativ effekt på motorisk funktion. Derudover viste alkoholforbrug på 4 eller flere genstande dagligt samlet set ligeledes negativ effekt på motorisk funktion (grov- og finmotorik og statisk-dynamisk balance) hos barnet⁴⁵.

Resultaterne understøttes af nyere undersøgelser, der har vist, at højt dagligt alkoholforbrug under graviditeten er sammenhængende med forringet muskulær kontrol hos børnene⁶²⁻⁶⁵.

Dagligt alkoholforbrug

Dagligt alkoholforbrug i graviditeten er ikke entydigt vist at være sammenhængende med dårligere grov- og finmotorik hos barnet ved dagligt alkoholforbrug⁴⁵.

Ugentligt alkoholforbrug

Der er ikke påvist sammenhæng mellem ugentligt alkoholforbrug under graviditeten og forringet grov- eller finmotorik⁴⁵.

Episodisk højt alkoholforbrug

Resultater fra en litteraturgennemgang fra 2010 viser, at effekten af episodisk højt alkoholforbrug under graviditeten på børns motoriske funktion er usikker, og det samme gælder betydningen af, hvornår episoderne finder sted under graviditeten⁴⁵.

En nyere undersøgelse finder ikke forskel i motorisk funktion ved sammenligning af børn, der i fostertilværelsen var udsat for op til 12 episoder med højt alkoholforbrug, sammenlignet med børn, der ikke var udsat for sådanne episoder⁶⁶.

Mental/psykisk sygdom

Højt dagligt alkoholforbrug

En litteraturgennemgang fra 2009 viste, at mellem 43 og 55 % af unge med FASD er selvmordstruede⁶⁷.

En anden undersøgelse viste sammenhæng mellem udsættelse for >21 genstande pr. uge i fostertilværelsen og psykoselignende symptomer i 12-års alderen målt som hallucinationer (visuelle og auditive), vrangforestillinger (om at blive udspioneret, forfølgelse, tanker bliver læst, reference, kontrol, grandiose evner og andre uspecificerede vrangforestillinger) og oplevelser af tanke interferens (tanke udsendelse, indsættelse og tilbagetrækning)⁶⁸.

En mindre undersøgelse har vist højere forekomst af adfærdsforstyrrelser, herunder ADHD, depression og specifikke fobier blandt børn af alkoholmisbrugere sammenlignet med børn af kvinder med alkoholforbrug <1 genstand pr. dag. Der var ikke forskel mellem de to grupper i tics sygdomme, generelle angstsygdomme, social fobi, separationsangst sygdom, panikangst eller tvangshandlinger⁶⁹.

Dagligt alkoholforbrug

En litteraturgennemgang der inkluderede 2 studier af dagligt alkoholforbrug i graviditeten viste øget risiko for ADHD eller undergrupper heraf hos barnet⁷⁰.

En mindre undersøgelse viste ligeledes sammenhæng mellem udsættelse for 1 eller flere genstande pr. dag i fostertilværelsen og adfærdsforstyrrelser i 16-års alderen⁷¹.

Ugentligt alkoholforbrug

Undersøgelser af ugentligt alkoholforbrug under graviditeten og mental/psykisk sygdom hos barnet har ikke vist entydige resultater.

Der er fundet øget risiko for symptomer på adfærdsforstyrrelser i en undersøgelse, hvor mødrene skulle huske deres alkoholforbrug 17 år tidligere⁷², og lavere risiko for psykoselignende symptomer⁶⁸ ved ugentligt alkoholforbrug i graviditeten.

Andre studier viste ikke nogen sammenhæng mellem ugentligt alkoholforbrug i graviditeten og autisme spektrum forstyrrelse eller infantil autisme⁷³, symptomer på uopmærksomhed eller hyperaktivitet⁷⁴ eller opmærksomhedsforstyrrelser⁷⁵ hos børnene.

Episodisk højt alkoholforbrug

Et studie har vist øget risiko for alkoholmisbrug blandt 21-årige, der i fostertilværelsen var udsat for 3 eller flere genstande ved samme lejlighed sammenlignet med udsættelse for 2 eller færre genstande ad gangen⁷⁶. Et andet studie viste, at episodisk højt alkoholforbrug én eller flere gange midt i graviditeten muligvis øger risikoen for somatoforme lidelser, stofmisbrug eller stofafhængighed, paranoia, passive-aggressiv personlighedsstruktur og antisocial personlighedsstruktur blandt børnene i 25-års alderen. Der blev ikke fundet øget risiko for mani, tungsindighed/let depression (dysthymi), depression, angst, spiseforstyrrelse, tilpasningsreaktion, psykotisk lidelse, depressiv tilstand, skizoide symptomer, en række personlighedsforstyrrelser eller tvangshandlinger/tvangstanker⁷⁷.

Der er fundet lavere risiko for autisme spektrum forstyrrelser blandt børn udsat for 1 episode med 5 eller flere genstande ved samme lejlighed i fostertilstanden sammenlignet med børn der ikke var udsat episodisk højt alkoholforbrug⁷³.

Misdannelser

Højt dagligt alkoholforbrug

Karakteristiske ansigtstræk indgår som kriterier for FAS^{2;13}, og misdannelser i hjerte, skelet, nyrer, øjne eller ører indgår i kriterierne for FASD².

En litteraturgennemgang af misdannelser i lever, nyre og mave viste imidlertid ingen sammenhæng med FASD⁷⁸. En anden litteraturgennemgang viste en mulig sammenhæng mellem højt dagligt alkoholforbrug og risiko for medfødte misdannelser i hjertet⁷⁹.

Dagligt alkoholforbrug

Dagligt alkoholforbrug, uanset drikkemønster, i løbet af første trimester øger risikoen fire gange for én eller flere medfødte misdannelser i følgende organer: hjerte, nyrer, øjne, ører, skelet og negle^{5;80}.

En anden undersøgelse har fundet øget risiko for misdannelser i kønsorganer og urinveje samt brok hos barnet ved alkoholforbrug på 1-2 genstande pr. dag under graviditeten⁸¹. I en tredje undersøgelse blev der fundet øget risiko for misdannelser der relaterer sig til FAS blandt børn udsat for alkoholforbrug på 1 eller flere genstande pr. dag under graviditeten⁸².

Ugentligt alkoholforbrug

Der er ikke fundet øget risiko for medfødte misdannelser, herunder misdannelser i hjertet forbundet med ugentligt alkoholforbrug i graviditeten^{5;81-83}.

Undersøgelser af risikoen for hhv. anorektale misdannelser⁸⁴, læbe-ganespalte, neuralrørsdefekter⁸³ og misdannelser i testiklerne⁸⁵ er usikre, idet sammenhængene ikke er velundersøgt og resultaterne af de eksisterende studier ikke er entydige.

Episodisk højt alkoholforbrug

Undersøgelser af episodisk højt alkoholforbrug i graviditeten og efterfølgende misdannelser hos børnene viser inkonsistente resultater.

En litteraturgennemgang fra 2007 viste ikke konsistent sammenhæng mellem episodisk højt alkoholforbrug og misdannelser⁴². Senere litteraturgennemgange viste mulig øget risiko for kryptorkisme hos drengebørn⁸⁵, læbe-ganespalte og misdannelser i nyrerne⁸³ ved udsættelse for episodisk højt alkoholforbrug i fostertilværelsen. Der blev ikke fundet øget risiko for misdannelser i hjertet ved episodisk højt alkoholforbrug i graviditeten⁸³.

Et mindre nyere studie viste øget risiko for at barnet har glat næse-læbefure og tynd overlæbe ved udsættelse for episodisk højt alkoholforbrug, særligt i sidste halvdel af graviditetens første trimester. Der blev ikke fundet sammenhæng mellem udsættelse for episodisk højt alkoholforbrug og korte øjenspalter⁸⁶. Glat næse-læbefure og tynd overlæbe anses imidlertid ikke i sig selv for at være egentlige misdannelser, hvis de optræder som isolerede fænomener.

Somatisk sygdom

Der findes ikke mange undersøgelser, der har belyst somatiske helbredseffekter af alkoholforbrug under graviditeten, og helbredsudfaldene varierer i de enkelte undersøgelser. Det er dermed vanskeligt at formidle et samlet billede, men i det følgende sammenfattes resultater vedr. forskellige somatiske sygdomsudfald, såsom kræft, allergi, luftvejs- og immunsygdomme. I og med at somatiske helbredseffekter senere i livet er sporadisk undersøgt fremhæves der i det efterfølgende undersøgelser, der har indikeret en mulig sammenhæng eller konklusioner fra systematiske gennemgange.

Højt dagligt alkoholforbrug

Der er fundet lavere forekomst af celler involveret i immunforsvaret samt øget forekomst af bakterielle infektioner som meningitis, pneumoni, otitis media, gastroenteritis, sepsis, urinvejs- og luftvejsinfektioner blandt børn, der i fostertilværelsen var udsat for højt dagligt alkoholforbrug⁸⁷.

Dagligt alkoholforbrug

En undersøgelse fra 1994 viste sammenhæng mellem udsættelse for ugentligt alkoholforbrug på 5 eller flere genstande pr. uge i fostertilværelsen og forhøjet IgE antistof i navlestrengsblod i et dosis-respons mønster⁸⁸.

Ugentligt alkoholforbrug

En gennemgang af undersøgelser vedrørende udsættelse for alkohol i fostertilværelsen og akut lymfoblastær leukæmi viste ikke nogen sammenhæng ved ugentligt forbrug på op til en genstand dagligt⁸⁹.

Nyere undersøgelser af sammenhængen mellem ugentlig alkoholforbrug og leukæmi viser inkonsistente resultater. Én undersøgelse viste let øget risiko for akut leukæmi blandt børn, der var udsat for mindre end 1 genstand ugentligt i fostertilværelsen, sammenlignet med børn, der ikke var udsat for alkohol. Der blev imidlertid ikke fundet sammenhæng mellem risiko for akut leukæmi og forbrug ≥ 1 genstand ugentligt⁹⁰. En anden undersøgelse viste reduceret risiko for både akut myeloid

leukæmi og leukæmi med blandet afstamning blandt børn udsat for >1 genstand pr. uge i fostertilværelsen sammenlignet med børn, der ikke var udsat for alkohol⁹¹.

Der er fundet øget risiko for børneeksem (atopisk dermatitis) blandt børn i de første levemåneder ved ugentligt alkoholforbrug i graviditeten fra 1 genstand pr. uge i et dosis-respons mønster sammenlignet med afholdenhed⁹². I et andet studie fra 2014 blev der imidlertid ikke fundet sammenhæng mellem ugentligt alkoholforbrug i graviditeten og risiko for atopisk sygdom hos barnet⁹³, ligesom et tredje studie ikke viste sammenhæng mellem udsættelse for ugentligt alkoholforbrug i fostertilværelsen og efterfølgende indlæggelse med astma i barndommen⁹⁴.

Episodisk højt alkoholforbrug

Der er hverken fundet sammenhæng mellem episodisk højt alkoholforbrug i graviditeten (defineret som ≥ 4 genstande ved samme lejlighed) og atopisk sygdom hos barnet⁹³ eller episodisk højt alkoholforbrug i graviditeten (defineret som ≥ 8 genstande ved samme lejlighed) og risiko for indlæggelse med astma i barndommen⁹⁴.

Undersøgelser blandt dyr

Talrige undersøgelser har vist, at alkohol øger risikoen for fosterdød hos gnavere. Macaqueabebørn, der i fostertilstanden har været eksponeret for alkohol, har nedsat opmærksomhed, nedsat visuel orienteringssans, påvirket motorisk udvikling, både mht. koordination og muskeltonus, og negativt påvirket berøringssans⁹⁵. Stress hos moderen forstærker muligvis alkohols effekt på motorisk funktion⁹⁵. Dernæst er det veldokumenteret, at typen af skadelige virkninger af alkohol afhænger af mængden af eksponering, dvs. alkoholkoncentrationen i blodet, samt af tidspunkt for eksponering⁹⁵.

Blandt gnavere er der observeret forlænget tid før alkoholeksponerede afkom begynder at die, og de bruger kortere tid på at die⁹⁵. Det er ukendt hvorvidt dette har konsekvenser for afkommet og hvorvidt tilsvarende effekter ses blandt mennesker.

På baggrund af evidensen fra dyreforsøg, er det angivet, at et alkoholniveau i blodet på 0,02 g/dl kan medføre ændringer i neuromodulatoriske og neurotransmittersystemer.⁹³

Studier blandt både primater og gnavere tyder på, at alkoholeksponering i graviditeten bl.a. påvirker det dopaminerge system⁹⁵⁻⁹⁷ og det serotonerge system^{96;97}. Ændringer i disse systemer kan muligvis forklare flere af de skader, der ses hos børn med FASD⁹⁷.

Diskussion

Opsummering af resultater

I det følgende opsummeres resultaterne fra de præsenterede gennemgange af litteraturen vedrørende fosterskadende effekter forbundet med alkoholforbrug i graviditeten blandt hhv. mennesker og dyr.

Undersøgelser blandt mennesker

Resultaterne fra undersøgelser blandt mennesker viser entydigt, at højt dagligt forbrug af alkohol er teratogent og kan medføre FASD og FAS, men også at dagligt forbrug øger risikoen for fosterdød, lav fødselsvægt, væksthæmning, neurologiske udviklingsforstyrrelser, motoriske udviklingsforstyrrelser eller misdannelser. Undersøgelser af ugentligt alkoholforbrug eller episodisk højt alkoholforbrug viser ikke entydige resultater.

Undersøgelser blandt dyr

Resultater fra dyrestudier har vist, at alkohol øger risikoen for fosterdød, nedsat opmærksomhed, nedsat visuel orienteringssans, påvirket motorisk udvikling, både mht. koordination og muskeltonus og negativt påvirket berøringssans. Derudover påvirkes det dopaminerge system og det serotonerge system. Det er vist, at typerne af skader af alkohol afhænger af tidspunktet for eksponering samt af blod alkoholkoncentrationen. Det er ligeledes vist at udsættelse for alkohol, der svarer til et ugentligt alkoholforbrug påvirker udviklingen af hjernen.

Sammenligning af fund blandt mennesker og dyr

Resultater fra dyrestudier kan ikke umiddelbart overføres til mennesker. For eksempel sker en vigtig del af hjernens udvikling sidst i graviditeten hos mennesker, mens den tilsvarende udvikling hos gnavere sker både før og efter fødslen. Alligevel kan dyrestudier bidrage med vigtig information til forståelsen af, hvordan alkohol kan påvirke fostre, også hos mennesker⁹⁵. Først og fremmest kan man i dyrestudier kontrollere både dosis af alkohol, og hvornår i graviditeten den gives. Desuden kan man med langt større sikkerhed end i studier på mennesker isolere effekten af alkohol fra betydningen af andre faktorer, fx rygning, kost og stress. I det omfang effekten af alkohol kan vises i mange arter, styrker det troen på en årsagssammenhæng.

Det er imidlertid usikkert, om man på baggrund af resultater fra dyrestudier kan beregne hvilke specifikke mængder alkohol, der har fosterskadende effekter blandt mennesker. Som anført er det vist, at et alkoholniveau i blodet på ned til 0,02 g/dl hos visse dyrearter kan medføre ændringer i neuromodulatoriske og neurotransmittersystemer⁹³. Man har forsøgt at omregne dette blodalkoholniveau til mennesker og beregnet, at et alkoholforbrug svarende til 1 genstand indtaget i løbet af en time vil kunne medføre et sådant niveau hos en kvinde på 60 kg, der ikke er gravid - idet det ikke vides med sikkerhed, hvordan graviditet påvirker nedbrydningen af alkohol hos mennesker⁹⁶, og alkoholomsætningen kan ikke umiddelbart forudses på baggrund af dyreforsøg. Alkoholomsætningen er således forskellig for forskellige dyrearter, sådan at eksempelvis rotter har øget alkoholomsætning, mens marsvin har langsommere alkoholomsætning under graviditet⁹³.

Om alkoholkoncentration i blodet hos nogle dyrearter derfor meningsfyldt kan omregnes og dermed sammenlignes mellem dyr og mennesker, er usikkert. Resultater fra undersøgelser blandt mennesker gennemgået i denne rapport har således ikke vist, at en enkelt genstand i graviditeten - end ikke en genstand om ugen under graviditeten - kan medføre påviselige skader.

Diskussion af metodeproblemer

Selektionsproblemer

Studier af risikofaktorer i forbindelse med graviditet gennemføres oftest blandt kvinder, som allerede er gravide. I danske undersøgelser inviteres gravide typisk til at deltage i sådanne undersøgelser i forbindelse med første svangreundersøgelse omkring graviditetens uge 12. Dette indebærer imidlertid et problem i forhold til at undersøge risikoen for spontan abort, idet tidlige spontane aborter kan finde sted før kvinden har erkendt graviditeten eller før hun blev inviteret til at deltage i et forskningsprojekt. Dette betyder, at det er vanskeligt at vurdere risikoen for (tidlig) spontan abort, og at denne formodentligt undervurderes.

Det er muligt, at sociale normer, tendenser i samfundet og officielle anbefalinger kan medføre, at gravide, der selv vurderer, at de har et problematisk alkoholforbrug, afslår at deltage i undersøgelser, der kan skabe øget fokus eller stigmatisering omkring dem. Hvis en større andel af de gravide med et relativt højt alkoholforbrug vælger ikke at deltage i undersøgelserne, vil det gøre resultaterne for denne gruppe mere usikre.

Informationsproblemer

Sociale normer, tendenser i samfundet, officielle anbefalinger og konsekvenser forbundet med at oplyse alkoholforbrug i graviditeten kan medvirke til underrapportering af alkoholforbrug blandt gravide i et forsøg på at undgå stigmatisering⁵.

Underrapporteres alkoholforbruget af alle gravide, kan det medføre, at risikoen forbundet med alkoholforbrug fremstår mindre, fordi det ikke er muligt at adskille dem, der reelt er afholdende, fra dem, der drikker alkohol. Er det imidlertid udelukkende de gravide med det højeste forbrug, der underrapporterer, vil det medføre, at risikoen forbundet med lavt alkoholforbrug overvurderes. Underrapportering af alkoholforbruget kan maskere en eventuel tærskel-effekt som en dosis-respons sammenhæng og en eventuel tærskel vil have tendens til at blive sat for lavt^{7,98}.

I undersøgelser, der belyser sammenhængen mellem alkoholforbrug i graviditeten og fosterskader, baseres information om alkoholforbrug på kvindens selvrapportering og derved hukommelse. Det kan medføre en skævvridning af resultaterne af tre årsager. For det første kan alkoholforbruget variere fra uge til uge. For det andet kan det være vanskeligt at huske det præcise alkoholforbrug, specielt hvis det ligger langt tilbage i tiden. For det tredje kan graviditetens udfald, hvis rapporteringerne sker efter udfaldet er kendt, påvirke hvordan kvinden husker mulig risikoadfærd som alkoholforbrug. Kvinder med dårlige graviditetsudfald er muligvis mere tilbøjelige til at angive, at de drak alkohol under graviditeten, end kvinder, der fødte raske børn⁷. De to første forklaringer resulterer i at det er vanskeligere at påvise en sammenhæng mellem alkoholeksponering og et givent udfald i epidemiologiske undersøgelser, mens den sidste forklaring vil skabe en sammenhæng, der ikke kan tilskrives alkohols skadelige effekter på det givne udfald.

Måleusikkerhed og datakvalitet

På baggrund af især de ældre studier kan det være vanskeligt at identificere risici forbundet med de lavere niveauer af alkoholforbrug i graviditeten. Dette hænger sammen med, at flere af de ældre undersøgelser kun opgjorde alkoholforbrug i 2 eller få grupper. Sammenligning af afholdenhed (eller lavt alkoholforbrug) med (højere) alkoholforbrug skjuler en mulig effekt af det lave forbrug⁵, men sammenligning af afholdenhed med alkoholforbrug (dvs. et hvilket som helst forbrug) kan omvendt betyde, at man pga. stor risiko forbundet med stort forbrug kommer til at konkludere, at

selv et lille forbrug er skadeligt, selv om dette ikke er tilfældet¹⁰. Der er således usikkerhed forbundet med resultater vedrørende fosterskader, der primært er undersøgt med alkoholforbrug opgjort i få grupper evt. uden en reelt afholdende sammenligningsgruppe.

Forskning i effekter af alkoholforbrug i graviditeten er gennem de senere årtier ændret i retning af øget opmærksomhed på de lavere niveauer af alkoholforbrug, og alkoholforbruget registreres således oftere som antal genstande (evt. specificeret i hvilke typer alkohol der er drukket) pr. dag eller uge, hvor mange genstande, der blev drukket ved hver lejlighed, og hvornår i graviditeten, der blev drukket alkohol. Angivelse af specifikke typer af alkohol frem for samlet forbrug er fundet at medføre højere og måske mere nøjagtigt rapporterede niveauer⁹⁹. Fremtidige undersøgelser vil forhåbentlig kunne afdække mere nøjagtigt hvilke skader, der kan forbindes med forskellige alkoholforbrug både ift. antal genstande, antal genstande ved samme lejlighed og hvornår i graviditeten de indtages.

Resultaterne i denne rapport bygger på flere undersøgelser gennemført i forskellige lande, og definitionen af alkoholindholdet i 1 genstand varierer. I Danmark defineres 1 genstand som 12 g ren alkohol, mens 1 genstand i UK svarer til 8 g ren alkohol⁷. Disse forskelle kan medføre, at effekten af tilsyneladende samme antal genstande fremstår større i én undersøgelse sammenlignet med en anden. I undersøgelser af alkoholforbrug spørges dog oftest til antallet af genstande frem for alkoholforbrug i gram, og størrelsen af 1 genstand er relativt sammenlignelig mellem forskellige lande. Det forventes derfor, at de forskellige definitioner kun medfører mindre usikkerheder, andre metodeproblemer taget i betragtning.

Forveksling af årsager

Det er uomtvisteligt, at kvinder, der drikker store mængder af alkohol, adskiller sig fra dem, som indtager mindre mængder af alkohol og endeligt dem, som vælger helt at afholde sig fra alkohol. Kvinder med et højt dagligt forbrug har oftere en mere usund og risikobetonet livsstil sammenholdt med afholdende⁵⁷. Derimod er det vist, at kvinder, der indtog beskedne mængder af alkohol i slut 1990'erne og starten af 00'erne oftere var veluddannede, fra mere velstillede hjem, havde en sundere livsstil og evt. færre reproduktive udfordringer sammenholdt med kvinder der ikke indtog alkohol¹⁰⁰. Sådanne forskelle bidrager til, at der i epidemiologiske undersøgelser observeres en forskel i risiko blandt de grupper som sammenlignes. Dette fænomen kaldes confounding, hvilket

betyder at den effekt som tilskrives alkohol rent faktisk forårsages af andre faktorer, altså at årsagerne forveksles. Den effekt, der observeres kan altså ikke tilskrives alkohol men karakteristika ved personen, der indtager alkohol¹⁰¹. Den typiske metode til at tage højde for disse forskelle i epidemiologiske undersøgelser er at justere de statistiske analyser for potentielle confoundere. I undersøgelser fra især 1980'erne og starten af 90'erne var det ikke ualmindeligt at analyserne ikke var justeret for confounding, hvormed man formentlig overvurderede de skadelige effekter af højt dagligt forbrug¹⁰.

De senere år har flere undersøgelser vist en J-formet sammenhæng mellem alkoholforbrug i graviditeten og forskellige helbredskonsekvenser hos fostrene/børnene. Sådanne fund indikerer og kan tolkes sådan, at et mindre alkoholforbrug i graviditeten kan være gavnligt.

Den J-formede sammenhæng mellem alkoholforbrug i graviditeten og forskellige helbredskonsekvenser hos fostrene/børnene er imidlertid omdiskuteret, og den skyldes formentlig, at gruppen af kvinder, der indtager små mængder af alkohol samlet set er mere velstillet og sundere end gruppen af kvinder, der er afholdende under graviditeten^{3;5;39}.

Identifikation af FASD og FAS

I en international arbejdsgruppe nedsat af amerikanske CDC (Centers for Disease Control and Prevention) arbejdes til stadighed på at udarbejde kriterier for identifikation af FASD. Der er imidlertid endnu ikke taget beslutning om sådanne. Arbejdet vanskeliggøres af, at flere af de skader, der indgår i FASD, kan skyldes andre faktorer eller kan forveksles med andre syndromer eller simpelthen skyldes genetisk variation.

Opgørelser af andelen af børn, der har FAS, kan ligeledes være forbundet med usikkerhed. Forskelle i de mest udbredte diagnosticeringskriterier for FAS kan medføre tvivl om diagnosticeringen og muligvis underdiagnosticering. Derudover er det sjældent alle symptomer, der er synlige fra fødslen, og andre kan blive mindre manifesterede med alderen, ofte kommer de kun til udtryk i diskret grad, og de kan også optræde hos børn, der ikke har været udsat for alkoholforbrug i fostertilværelsen¹⁴. Alt dette kan medføre, at FAS er underdiagnosticeret, omend underdiagnosticering ikke er påvist.

Identifikation af litteratur

I forbindelse med identifikation af litteratur til brug i denne rapport er der udført flere litteratursøgninger. Der blev foretaget en bred søgning med henblik på identifikation af relevante litteraturgennemgange og meta-analyser, og derudover blev kendte studier af høj kvalitet udvalgt. Efterfølgende anvendtes søgetermerne fra de seneste store litteraturgennemgange til at identificere nyere undersøgelser på området. Endelig er der foretaget yderligere litteratursøgninger i forsøg på at afdække specifikke alkoholrelaterede skader hos børn, som ikke var direkte omfattet af litteraturgennemgangene.

Da der eksisterer en omfattende mængde litteratur vedrørende alkoholforbrug i graviditeten og risici hos fostre og børn, er det imidlertid relevant at bemærke, at det ikke har været muligt at identificere alt af relevans. Opdatering af eksisterende litteraturgennemgange indebærer, at potentielle svagheder og mangler i anvendte søgetermer bibeholdes.

De beskrevne fosterskader i denne rapport afspejler et udsnit af hvad der er undersøgt i forhold til alkoholforbrug under graviditeten. Flere skader er ikke undersøgt endnu, og nogle er kun undersøgt i forbindelse med udvalgte niveauer eller mønstre af alkoholforbrug, et eksempel herpå er reproduktionsevne¹⁰².

Generaliserbarhed og individuelle forskelle

Epidemiologiske undersøgelser, der danner grundlag for denne rapport, bygger på oplysninger for et stort antal individer. Herved opnås viden om gravide og fostre som samlet gruppe. Gravide og/eller fostre kan dog være mere eller mindre følsomme over for den potentielt skadelige virkning af alkohol på grund af umålte eller ukendte faktorer. Børn, der i fostertilværelsen var udsat for samme niveauer af alkohol, oplever således ikke nødvendigvis samme effekter heraf⁵.

Konklusion

Resultaterne i denne rapport viser, at dagligt og højt dagligt alkoholforbrug under graviditeten er sammenhængende med en række fosterskader som ses under samlebetegnelsen FASD, herunder FAS. Ved dagligt forbrug af alkohol ses sammenhæng med spontan abort, lav fødselsvægt, væksthæmning, neurologiske udviklingsforstyrrelser, motoriske udviklingsforstyrrelser og misdannelser.

Det er usikkert, hvilke effekter hhv. ugentligt og episodisk højt alkoholforbrug under graviditeten har på fosteret, idet undersøgelserne på området ikke viser entydige resultater. Det kan således ikke udelukkes, at mindre alkoholforbrug under graviditeten kan øge risikoen for spontan abort og mindre neurologiske udviklingsforstyrrelser. Det skal dog fremhæves, at ikke alle undersøgelser har påvist dette, og det er vanskeligt at afgøre om metodiske udfordringer enten skaber eller maskerer en sammenhæng mellem hhv. ugentligt alkoholforbrug eller episodisk højt alkoholforbrug og disse fosterskader.

Referenceliste

1. Lemoine PHH, Borteyru J-P, Menuet J-C. Les enfants de parents alcooliques 28. Anomalies observées 2014;21:476-82.
2. Hoyme HE, May PA, Kalberg WO et al. A practical clinical approach to diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders: clarification of the 1996 institute of medicine criteria. *Pediatrics* 2005;115(1):39-47.
3. Henderson J, Gray R, Brocklehurst P. Systematic review of effects of low-moderate prenatal alcohol exposure on pregnancy outcome. *BJOG* 2007;114(3):243-52.
4. Petersen, G. L., Strandberg-Larsen, K., and Kesmodel, U. S. Alkoholforbrug blandt gravide og kvinder i den fertile alder i Danmark. 2015. København, Københavns Universitet for Sundhedsstyrelsen.
5. O'Leary CM, Bower C. Guidelines for pregnancy: what's an acceptable risk, and how is the evidence (finally) shaping up? *Drug Alcohol Rev.* 2012;31(2):170-183.
6. Sundhedsstyrelsens syv udmeldinger om alkohol. Sundhedsstyrelsen, 2014.
7. Sundhedsstyrelsen. Graviditet og alkohol. 1999. København K, Sundhedsstyrelsen.
8. Burd L, Blair J, Dropps K. Prenatal alcohol exposure, blood alcohol concentrations and alcohol elimination rates for the mother, fetus and newborn. *J Perinatol.* 2012;32(9):652-59.
9. Lewis SJ, Zuccolo L, Davey SG et al. Fetal alcohol exposure and IQ at age 8: evidence from a population-based birth-cohort study. *PLoS.One.* 2012;7(11):e49407.
10. Patra J, Bakker R, Irving H, Jaddoe VW, Malini S, Rehm J. Dose-response relationship between alcohol consumption before and during pregnancy and the risks of low birthweight, preterm birth and small for gestational age (SGA)-a systematic review and meta-analyses. *BJOG* 2011;118(12):1411-21.
11. Gray, R. and Henderson, J. Review of the fetal effects of prenatal alcohol exposure. 2006. Oxford, UK, National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford.
12. Standing Committee on Social Policy and Legal Affairs. FASD: The Hidden Harm. Inquiry into the prevention, diagnosis and management of Fetal Alcohol Spectrum Disorders. 2012. Canberra, Australia, The Parliament of the Commonwealth of Australia.
13. Bertrand J, Floyd LL, Weber MK. Guidelines for identifying and referring persons with fetal alcohol syndrome. *MMWR Recomm.Rep.* 2005;54(RR-11):1-14.

14. O'Leary CM. Fetal alcohol syndrome: diagnosis, epidemiology, and developmental outcomes. *J Paediatr.Child Health* 2004;40(1-2):2-7.
15. Hannigan JH, Armant DR. Alcohol in pregnancy and neonatal outcome. *Semin.Neonatol.* 2000;5(3):243-54.
16. Abel EL. Maternal alcohol consumption and spontaneous abortion. *Alcohol Alcohol* 1997;32(3):211-19.
17. Chiodo LM, Bailey BA, Sokol RJ, Janisse J, Delaney-Black V, Hannigan JH. Recognized spontaneous abortion in mid-pregnancy and patterns of pregnancy alcohol use. *Alcohol* 2012;46(3):261-67.
18. Makarechian N, Agro K, Devlin J, Trepanier E, Koren G, Einarson TR. Association between moderate alcohol consumption during pregnancy and sponataneous abortion, stillbirth and premature birth: A meta-analysis. *Can J Clin Parmacol* 1998;5(3):169-76.
19. Rasch V. Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion. *Acta Obstet.Gynecol.Scand.* 2003;82(2):182-88.
20. Xu G, Wu Y, Yang L et al. Risk factors for early miscarriage among Chinese: a hospital-based case-control study. *Fertil.Steril.* 2014;101(6):1663-70.
21. Andersen AM, Andersen PK, Olsen J, Gronbaek M, Strandberg-Larsen K. Moderate alcohol intake during pregnancy and risk of fetal death. *Int J Epidemiol.* 2012;41(2):405-13.
22. Henriksen TB, Hjollund NH, Jensen TK et al. Alcohol consumption at the time of conception and spontaneous abortion. *Am.J Epidemiol.* 2004;160(7):661-67.
23. Jones, K. L., Chernoff, G. F., and Kelly, C. D. Outcome of pregnancy in women who "binge" drink during the first trimester of pregnancy [abstract]. *Clin Res* 32(114A). 1984.
24. Windham GC, Von BJ, Fenster L, Schaefer C, Swan SH. Moderate maternal alcohol consumption and risk of spontaneous abortion. *Epidemiology* 1997;8(5):509-14.
25. Russell M, Skinner JB. Early measures of maternal alcohol misuse as predictors of adverse pregnancy outcomes. *Alcohol Clin Exp.Res* 1988;12(6):824-30.
26. Strandberg-Larsen K, Nielsen NR, Gronbaek M, Andersen PK, Olsen J, Andersen AM. Binge drinking in pregnancy and risk of fetal death. *Obstet.Gynecol.* 2008;111(3):602-9.
27. Cornman-Homonoff J, Kuehn D, Aros S et al. Heavy prenatal alcohol exposure and risk of stillbirth and preterm delivery. *J Matern.Fetal Neonatal Med* 2012;25(6):860-863.
28. Sokol RJ, Miller SI, Reed G. Alcohol abuse during pregnancy: an epidemiologic study. *Alcohol Clin Exp.Res* 1980;4(2):135-45.

29. Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF, Henriksen TB, Secher NJ. Moderate alcohol intake during pregnancy and the risk of stillbirth and death in the first year of life. *Am.J Epidemiol.* 2002;155(4):305-12.
30. Aliyu MH, Wilson RE, Zoorob R et al. Alcohol consumption during pregnancy and the risk of early stillbirth among singletons. *Alcohol* 2008;42(5):369-74.
31. Strandberg-Larsen K, Gronboek M, Andersen AM, Andersen PK, Olsen J. Alcohol drinking pattern during pregnancy and risk of infant mortality. *Epidemiology* 2009;20(6):884-91.
32. O'Leary CM, Jacoby PJ, Bartu A, D'Antoine H, Bower C. Maternal alcohol use and sudden infant death syndrome and infant mortality excluding SIDS. *Pediatrics* 2013;131(3):e770-e778.
33. Phillips DP, Brewer KM, Wadensweiler P. Alcohol as a risk factor for sudden infant death syndrome (SIDS). *Addiction* 2011;106(3):516-25.
34. Strandberg-Larsen K. Maternal alcohol-use disorder is associated with increased risk of sudden infant death syndrome and infant death from other causes. *Evid.Based.Nurs.* 2014;17(2):46-47.
35. Iyasu S, Randall LL, Welty TK et al. Risk factors for sudden infant death syndrome among northern plains Indians. *JAMA* 2002;288(21):2717-23.
36. Carter RC, Jacobson JL, Molteno CD et al. Effects of heavy prenatal alcohol exposure and iron deficiency anemia on child growth and body composition through age 9 years. *Alcohol Clin.Exp.Res.* 2012;36(11):1973-82.
37. Carter RC, Jacobson JL, Sokol RJ, Avison MJ, Jacobson SW. Fetal alcohol-related growth restriction from birth through young adulthood and moderating effects of maternal prepregnancy weight. *Alcohol Clin.Exp.Res.* 2013;37(3):452-62.
38. Cooper DL, Petherick ES, Wright J. The association between binge drinking and birth outcomes: results from the Born in Bradford cohort study. *J Epidemiol.Community Health* 2013;67(10):821-28.
39. Pfander M, Kunst AE, Feldmann R, van EM, Vrijkotte TG. Preterm birth and small for gestational age in relation to alcohol consumption during pregnancy: stronger associations among vulnerable women? Results from two large Western-European studies. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013;13:49.

40. McCarthy FP, O'Keeffe LM, Khashan AS et al. Association between maternal alcohol consumption in early pregnancy and pregnancy outcomes. *Obstet.Gynecol.* 2013;122(4):830-837.
41. Bakker R, Pluimgraaff LE, Steegers EA et al. Associations of light and moderate maternal alcohol consumption with fetal growth characteristics in different periods of pregnancy: the Generation R Study. *Int J Epidemiol.* 2010;39(3):777-89.
42. Henderson J, Kesmodel U, Gray R. Systematic review of the fetal effects of prenatal binge-drinking. *J Epidemiol.Community Health* 2007;61(12):1069-73.
43. Mullally A, Cleary BJ, Barry J, Fahey TP, Murphy DJ. Prevalence, predictors and perinatal outcomes of peri-conceptional alcohol exposure--retrospective cohort study in an urban obstetric population in Ireland. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2011;11:27.
44. Fagerlund A, Autti-Ramo I, Kalland M et al. Adaptive behaviour in children and adolescents with foetal alcohol spectrum disorders: a comparison with specific learning disability and typical development. *Eur.Child Adolesc.Psychiatry* 2012;21(4):221-31.
45. Bay B, Kesmodel US. Prenatal alcohol exposure - a systematic review of the effects on child motor function. *Acta Obstet.Gynecol.Scand.* 2011;90(3):210-226.
46. Underbjerg M, Kesmodel US, Landro NI et al. The effects of low to moderate alcohol consumption and binge drinking in early pregnancy on selective and sustained attention in 5-year-old children. *BJOG* 2012;119(10):1211-21.
47. Hepper PG, Dornan JC, Lynch C. Fetal brain function in response to maternal alcohol consumption: early evidence of damage. *Alcohol Clin Exp.Res* 2012;36(12):2168-75.
48. Bower E, Szajer J, Mattson SN, Riley EP, Murphy C. Impaired odor identification in children with histories of heavy prenatal alcohol exposure. *Alcohol* 2013;47(4):275-78.
49. Graham DM, Crocker N, Deweese BN et al. Prenatal alcohol exposure, attention-deficit/hyperactivity disorder, and sluggish cognitive tempo. *Alcohol Clin.Exp.Res.* 2013;37 Suppl 1:E338-E346.
50. Falgreen Eriksen HL, Mortensen EL, Kilburn T et al. The effects of low to moderate prenatal alcohol exposure in early pregnancy on IQ in 5-year-old children. *BJOG* 2012;119(10):1191-200.
51. Flak AL, Su S, Bertrand J, Denny CH, Kesmodel US, Cogswell ME. The association of mild, moderate, and binge prenatal alcohol exposure and child neuropsychological outcomes: a meta-analysis. *Alcohol Clin.Exp.Res.* 2014;38(1):214-26.

52. O'Keeffe LM, Greene RA, Kearney PM. The effect of moderate gestational alcohol consumption during pregnancy on speech and language outcomes in children: a systematic review. *Syst.Rev.* 2014;3:1.
53. Chen JH. Maternal alcohol use during pregnancy, birth weight and early behavioral outcomes. *Alcohol Alcohol* 2012;47(6):649-56.
54. Day NL, Helsel A, Sonon K, Goldschmidt L. The association between prenatal alcohol exposure and behavior at 22 years of age. *Alcohol Clin.Exp.Res.* 2013;37(7):1171-78.
55. Alati R, Davey SG, Lewis SJ et al. Effect of prenatal alcohol exposure on childhood academic outcomes: contrasting maternal and paternal associations in the ALSPAC study. *PLoS.One.* 2013;8(10):e74844.
56. Sayal K, Draper ES, Fraser R, Barrow M, Davey SG, Gray R. Light drinking in pregnancy and mid-childhood mental health and learning outcomes. *Arch.Dis.Child* 2013;98(2):107-11.
57. Kelly Y, Iacovou M, Quigley MA et al. Light drinking versus abstinence in pregnancy - behavioural and cognitive outcomes in 7-year-old children: a longitudinal cohort study. *BJOG* 2013;120(11):1340-1347.
58. Skogerbo A, Kesmodel US, Denny CH et al. The effects of low to moderate alcohol consumption and binge drinking in early pregnancy on behaviour in 5-year-old children: a prospective cohort study on 1628 children. *BJOG* 2013;120(9):1042-50.
59. Skogerbo A, Kesmodel US, Wimberley T et al. The effects of low to moderate alcohol consumption and binge drinking in early pregnancy on executive function in 5-year-old children. *BJOG* 2012;119(10):1201-10.
60. Kuehn D, Aros S, Cassorla F et al. A prospective cohort study of the prevalence of growth, facial, and central nervous system abnormalities in children with heavy prenatal alcohol exposure. *Alcohol Clin Exp.Res* 2012;36(10):1811-19.
61. Kesmodel US, Eriksen HL, Underbjerg M et al. The effect of alcohol binge drinking in early pregnancy on general intelligence in children. *BJOG* 2012;119(10):1222-31.
62. Domellof E, Fagard J, Jacquet AY, Ronnqvist L. Goal-directed arm movements in children with fetal alcohol syndrome: a kinematic approach. *Eur.J Neurol.* 2011;18(2):312-20.
63. Nguyen TT, Levy SS, Riley EP, Thomas JD, Simmons RW. Children with heavy prenatal alcohol exposure experience reduced control of isotonic force. *Alcohol Clin Exp.Res* 2013;37(2):315-24.

64. Simmons RW, Thomas JD, Levy SS, Riley EP. Motor response programming and movement time in children with heavy prenatal alcohol exposure. *Alcohol* 2010;44(4):371-78.
65. Simmons RW, Nguyen TT, Levy SS, Thomas JD, Mattson SN, Riley EP. Children with heavy prenatal alcohol exposure exhibit deficits when regulating isometric force. *Alcohol Clin Exp.Res* 2012;36(2):302-9.
66. Kesmodel US, Bay B, Wimberley T, Eriksen HL, Mortensen EL. Does binge drinking during early pregnancy increase the risk of psychomotor deficits? *Alcohol Clin Exp.Res* 2013;37(7):1204-12.
67. O'Connor MJ, Paley B. Psychiatric conditions associated with prenatal alcohol exposure. *Dev.Disabil.Res Rev.* 2009;15(3):225-34.
68. Zammit S, Thomas K, Thompson A et al. Maternal tobacco, cannabis and alcohol use during pregnancy and risk of adolescent psychotic symptoms in offspring. *Br.J Psychiatry* 2009;195(4):294-300.
69. Fryer SL, McGee CL, Matt GE, Riley EP, Mattson SN. Evaluation of psychopathological conditions in children with heavy prenatal alcohol exposure. *Pediatrics* 2007;119(3):e733-e741.
70. Linnet KM, Dalsgaard S, Obel C et al. Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *Am.J Psychiatry* 2003;160(6):1028-40.
71. Larkby CA, Goldschmidt L, Hanusa BH, Day NL. Prenatal alcohol exposure is associated with conduct disorder in adolescence: findings from a birth cohort. *J Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry* 2011;50(3):262-71.
72. Disney ER, Iacono W, McGue M, Tully E, Legrand L. Strengthening the case: prenatal alcohol exposure is associated with increased risk for conduct disorder. *Pediatrics* 2008;122(6):e1225-e1230.
73. Eliassen M, Tolstrup JS, Nybo Andersen AM, Gronbaek M, Olsen J, Strandberg-Larsen K. Prenatal alcohol exposure and autistic spectrum disorders--a population-based prospective study of 80,552 children and their mothers. *Int J Epidemiol.* 2010;39(4):1074-81.
74. Rodriguez A, Olsen J, Kotimaa AJ et al. Is prenatal alcohol exposure related to inattention and hyperactivity symptoms in children? Disentangling the effects of social adversity. *J Child Psychol Psychiatry* 2009;50(9):1073-83.

75. D'Onofrio BM, Van Hulle CA, Waldman ID, Rodgers JL, Rathouz PJ, Lahey BB. Causal inferences regarding prenatal alcohol exposure and childhood externalizing problems. *Arch.Gen.Psychiatry* 2007;64(11):1296-304.
76. Alati R, Al MA, Williams GM, O'Callaghan M, Najman JM, Bor W. In utero alcohol exposure and prediction of alcohol disorders in early adulthood: a birth cohort study. *Arch.Gen.Psychiatry* 2006;63(9):1009-16.
77. Barr HM, Bookstein FL, O'Malley KD, Connor PD, Huggins JE, Streissguth AP. Binge drinking during pregnancy as a predictor of psychiatric disorders on the Structured Clinical Interview for DSM-IV in young adult offspring. *Am.J Psychiatry* 2006;163(6):1061-65.
78. Hofer R, Burd L. Review of published studies of kidney, liver, and gastrointestinal birth defects in fetal alcohol spectrum disorders. *Birth Defects Res A Clin Mol.Teratol.* 2009;85(3):179-83.
79. Burd L, Deal E, Rios R, Adickes E, Wynne J, Klug MG. Congenital heart defects and fetal alcohol spectrum disorders. *Congenit.Heart Dis.* 2007;2(4):250-255.
80. O'Leary CM, Nassar N, Kurinczuk JJ et al. Prenatal alcohol exposure and risk of birth defects. *Pediatrics* 2010;126(4):e843-e850.
81. Mills JL, Graubard BI. Is moderate drinking during pregnancy associated with an increased risk for malformations? *Pediatrics* 1987;80(3):309-14.
82. Ernhart CB, Sokol RJ, Ager JW, Morrow-Tlucak M, Martier S. Alcohol-related birth defects: assessing the risk. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1989;562:159-72.
83. Ornoy A, Ergaz Z. Alcohol abuse in pregnant women: effects on the fetus and newborn, mode of action and maternal treatment. *Int J Environ Res Public Health* 2010;7(2):364-79.
84. Zwink N, Jenetzky E, Brenner H. Parental risk factors and anorectal malformations: systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:25.
85. Main KM, Skakkebaek NE, Toppari J. Cryptorchidism as part of the testicular dysgenesis syndrome: the environmental connection. *Endocr.Dev.* 2009;14:167-73.
86. Feldman HS, Jones KL, Lindsay S et al. Prenatal alcohol exposure patterns and alcohol-related birth defects and growth deficiencies: a prospective study. *Alcohol Clin.Exp.Res.* 2012;36(4):670-676.
87. Zhang X, Sliwowska JH, Weinberg J. Prenatal alcohol exposure and fetal programming: effects on neuroendocrine and immune function. *Exp.Biol.Med (Maywood.)* 2005;230(6):376-88.

88. Bjerke T, Hedegaard M, Henriksen TB, Nielsen BW, Schiotz PO. Several genetic and environmental factors influence cord blood IgE concentration. *Pediatr.Allergy Immunol.* 1994;5(2):88-94.
89. Latino-Martel P, Chan DS, Druesne-Pecollo N, Barrandon E, Hercberg S, Norat T. Maternal alcohol consumption during pregnancy and risk of childhood leukemia: systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.* 2010;19(5):1238-60.
90. Bonaventure A, Rudant J, Goujon-Bellec S et al. Childhood acute leukemia, maternal beverage intake during pregnancy, and metabolic polymorphisms. *Cancer Causes Control* 2013;24(4):783-93.
91. Slater ME, Linabery AM, Blair CK et al. Maternal prenatal cigarette, alcohol and illicit drug use and risk of infant leukaemia: a report from the Children's Oncology Group. *Paediatr.Perinat.Epidemiol.* 2011;25(6):559-65.
92. Linneberg A, Petersen J, Gronbaek M, Benn CS. Alcohol during pregnancy and atopic dermatitis in the offspring. *Clin Exp.Allergy* 2004;34(11):1678-83.
93. Shaheen SO, Rutterford C, Zuccolo L et al. Prenatal alcohol exposure and childhood atopic disease: a Mendelian randomization approach. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(1):225-32.
94. Yuan W, Sorensen HT, Basso O, Olsen J. Prenatal maternal alcohol consumption and hospitalization with asthma in childhood: a population-based follow-up study. *Alcohol Clin Exp.Res* 2004;28(5):765-68.
95. Schneider ML, Moore CF, Adkins MM. The effects of prenatal alcohol exposure on behavior: rodent and primate studies. *Neuropsychol.Rev.* 2011;21(2):186-203.
96. Valenzuela CF, Morton RA, Diaz MR, Topper L. Does moderate drinking harm the fetal brain? Insights from animal models. *Trends Neurosci.* 2012;35(5):284-92.
97. Valenzuela CF, Puglia MP, Zucca S. Focus on: neurotransmitter systems. *Alcohol Res Health* 2011;34(1):106-20.
98. Verkerk PH. The impact of alcohol misclassification on the relationship between alcohol and pregnancy outcome. *Int J Epidemiol.* 1992;21 Suppl 1:S33-S37.
99. Kesmodel U, Olsen SF. Self reported alcohol intake in pregnancy: comparison between four methods. *J Epidemiol.Community Health* 2001;55(10):738-45.

100. Kelly Y, Sacker A, Del BE, Francesconi M, Marmot M. What role for the home learning environment and parenting in reducing the socioeconomic gradient in child development? Findings from the Millennium Cohort Study. *Arch.Dis.Child* 2011;96(9):832-37.
101. Strandberg-Larsen K, Andersen AM. Alcohol and fetal risk: a property of the drink or the drinker? *Acta Obstet.Gynecol.Scand.* 2011;90(3):207-9.
102. Ramlau-Hansen CH, Toft G, Jensen MS, Strandberg-Larsen K, Hansen ML, Olsen J. Maternal alcohol consumption during pregnancy and semen quality in the male offspring: two decades of follow-up. *Hum.Reprod.* 2010;25(9):2340-2345.
103. Behnke M, Smith VC. Prenatal substance abuse: short- and long-term effects on the exposed fetus. *Pediatrics* 2013;131(3):e1009-e1024.
104. Dietert RR, Zelikoff JT. Early-life environment, developmental immunotoxicology, and the risk of pediatric allergic disease including asthma. *Birth Defects Res.B Dev.Reprod.Toxicol.* 2008;83(6):547-60.
105. Gabriel K, Hofmann C, Glavas M, Weinberg J. The hormonal effects of alcohol use on the mother and fetus. *Alcohol Health Res.World* 1998;22(3):170-177.
106. Giliberti D, Mohan SS, Brown LA, Gauthier TW. Perinatal exposure to alcohol: implications for lung development and disease. *Paediatr.Respir.Rev.* 2013;14(1):17-21.
107. Lightfoot TJ, Roman E. Causes of childhood leukaemia and lymphoma. *Toxicol.Appl.Pharmacol.* 2004;199(2):104-17.
108. Polygenis D, Wharton S, Malmberg C et al. Moderate alcohol consumption during pregnancy and the incidence of fetal malformations: a meta-analysis. *Neurotoxicol.Teratol.* 1998;20(1):61-67.
109. Puumala SE, Ross JA, Aplenc R, Spector LG. Epidemiology of childhood acute myeloid leukemia. *Pediatr.Blood Cancer* 2013;60(5):728-33.
110. Weinberg J, Sliwowska JH, Lan N, Hellemans KG. Prenatal alcohol exposure: foetal programming, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sex differences in outcome. *J Neuroendocrinol.* 2008;20(4):470-488.
111. Ting JW, Lutt WW. The effect of acute, chronic, and prenatal ethanol exposure on insulin sensitivity. *Pharmacol.Ther.* 2006;111(2):346-73.
112. Mongraw-Chaffin ML, Cohn BA, Anglemyer AT, Cohen RD, Christianson RE. Maternal smoking, alcohol, and coffee use during pregnancy and son's risk of testicular cancer. *Alcohol* 2009;43(3):241-45.

Bilagsfortegnelse

Bilag 1: Litteraturgennemgange med tidsperiode for litteratursøgning, alkoholforbrug og fosterskade(r)

Bilag 2: Litteraturgennemgange og undersøgelser fordelt på fosterskader

Bilag 1: Litteraturgennemgange med tidsperiode for litteratursøgning, alkoholforbrug og fosterskade(r)

År	Første forfatter	Tidsperiode for litteratursøgning	Alkoholforbrug	Fosterskade(r)
1997	Abel ¹⁶	<i>Ikke angivet</i>	Højt dagligt Dagligt	Spontan abort
2010	Bay ⁴⁵	til 17. februar 2010	Højt dagligt Dagligt Ugentligt Episodisk højt	Neuropsykologisk udvikling Motorisk funktion
2013	Behnke ¹⁰³	<i>Ikke angivet</i>	<i>Ikke angivet</i>	Misdannelser
2005	Bertrand ¹³	<i>Ikke angivet</i>	Højt dagligt Dagligt	Lav fødselsvægt og væksthæmning Misdannelser Neuropsykologisk udvikling
2007	Burd ⁷⁹	<i>Ikke angivet</i>	Højt dagligt Dagligt	Misdannelser
2012	Burd ⁸	til juni 2011	Højt dagligt	Spontan abort
2008	Dietert ¹⁰⁴	<i>Ikke angivet</i>	<i>Ikke angivet</i>	Somatisk sygdom
2014	Flak ⁵¹	til 1. august 2012	Ugentligt Dagligt Episodisk højt	Neuropsykologisk udvikling
1998	Gabriel ¹⁰⁵	<i>Ikke angivet</i>	<i>Ikke angivet</i>	Somatisk sygdom
2012	Giliberti ¹⁰⁶	<i>Ikke angivet</i>	<i>Ikke angivet</i>	Somatisk sygdom
2006	Gray ¹¹	til 2005	Ugentligt Episodisk højt	Misdannelser
2000	Hannigan ¹⁵	<i>Ikke angivet</i>	Højt dagligt	Spontan abort
2007	Henderson ³	til 2005	Ugentligt	Lav fødselsvægt og væksthæmning Præterm fødsel Misdannelser Spontan abort Dødfødsel
2007	Henderson ⁴²	til 2005	Episodisk højt	Lav fødselsvægt og væksthæmning Præterm fødsel Misdannelser Spontan abort Dødfødsel
2009	Hofer ⁷⁸	<i>Ikke angivet</i>	<i>Ikke angivet</i>	Misdannelser

2010	Latino-Martel ⁸⁹	til 7. maj 2009	Ugentligt	Somatisk sygdom
2004	Lightfoot ¹⁰⁷	<i>Ikke angivet</i>	<i>Ikke angivet</i>	Somatisk sygdom
2003	Linnet ⁷⁰	fra 1966 til april 2002	Dagligt	Mental/psykisk sygdom
2009	Main ⁸⁵	<i>Ikke angivet</i>	<i>Ikke angivet</i>	Misdannelser
1998	Makarechian ¹⁸	fra 1966 til 1994	Dagligt	Spontan abort Dødfødsel
2009	O'Connor ⁶⁷	<i>Ikke angivet</i>	<i>Ikke angivet</i>	Mental/psykisk sygdom
2014	O'Keeffe ⁵²	til marts 2012	Ugentligt	Neuropsykologisk udvikling
2012	O'leary ⁵	til 2009 (for litteraturgennemgange og meta-analyser) til 2010 (for originale studier)	Højt dagligt Dagligt Ugentligt Episodisk højt	Lav fødselsvægt og væksthæmning Præterm fødsel Somatisk sygdom Misdannelser Dødfødsel
2010	Ornoy ⁸³	<i>Ikke angivet</i>	Dagligt Ugentligt Episodisk	Somatisk sygdom Misdannelser
2011	Patra ¹⁰	til 1. juni 2009	Dagligt Ugentligt	Lav fødselsvægt og væksthæmning Præterm fødsel
1998	Polygenis ¹⁰⁸	til 1995	Dagligt Ugentligt	Misdannelser
2013	Puumala ¹⁰⁹	til 30. juni 2012	<i>Ikke angivet</i>	Somatisk sygdom
2008	Weinberg ¹¹⁰	<i>Ikke angivet</i>	<i>Ikke angivet</i>	Somatisk sygdom
2005	Zang ⁸⁷	<i>Ikke angivet</i>	<i>Ikke angivet</i>	Somatisk sygdom
2011	Zwink ⁸⁴	til august 2010	Dagligt Ugentligt Episodisk højt	Misdannelser

Bilag 2: Litteraturgennemgange og undersøgelser fordelt på fosterskader

Fosterskade	Publikationstype	Første forfatter	År
Spontan abort	Litteraturgennemgang	Burd ⁸	2012
	Litteraturgennemgang	Henderson ³	2007
	Litteraturgennemgang	Hannigan ¹⁵	2000
	Litteraturgennemgang	Makarechian ¹⁸	1998
	Litteraturgennemgang	Abel ¹⁶	1997
	Undersøgelse	Xu ²⁰	2014
	Undersøgelse	Andersen ²¹	2012
	Undersøgelse	Chiodo ¹⁷	2012
	Undersøgelse	Strandberg-Larsen ²⁶	2008
	Undersøgelse	Rasch ¹⁹	2003
	Undersøgelse	Windham ²⁴	1997
	Undersøgelse	Jones ²³	1984
Dødfødsel	Litteraturgennemgang	O'Leary ⁵	2012
	Litteraturgennemgang	Henderson ³	2007
	Litteraturgennemgang	Makarechian ¹⁸	1998
	Undersøgelse	Andersen ²¹	2012
	Undersøgelse	Cornman-Hormonoff ²⁷	2012
	Undersøgelse	Aliyu ³⁰	2008
	Undersøgelse	Strandberg-Larsen ²⁶	2008
	Undersøgelse	Kesmodel ²⁹	2002
Død efter fødsel	Undersøgelse	Sokol ²⁸	1980
	Litteraturgennemgang	Strandberg-Larsen ³⁴	2014
	Undersøgelse	O'Leary ³²	2013
	Undersøgelse	Philips ³³	2011
	Undersøgelse	Strandberg-Larsen ³¹	2009
	Undersøgelse	Iyasu ³⁵	2002
Lav fødselsvægt og væksthæmning	Undersøgelse	Kesmodel ²⁹	2002
	Litteraturgennemgang	O'Leary ⁵	2012
	Litteraturgennemgang	Patra ¹⁰	2011
	Litteraturgennemgang	Henderson ³	2007
	Litteraturgennemgang	Henderson ⁴²	2007
	Litteraturgennemgang	Bertrand ¹³	2005
	Litteraturgennemgang	Hoyme ²	2005
	Undersøgelse	Carter ³⁷	2013
	Undersøgelse	Cooper ³⁸	2013
	Undersøgelse	McCarthy ⁴⁰	2013
	Undersøgelse	Pfinder ³⁹	2013
	Undersøgelse	Carter ³⁶	2012
Præterm fødsel	Undersøgelse	Bakker ⁴¹	2010
	Litteraturgennemgang	O'Leary ⁵	2012
	Litteraturgennemgang	Patra ¹⁰	2011
	Litteraturgennemgang	Henderson ³	2007
	Litteraturgennemgang	Henderson ⁴²	2007
	Undersøgelse	Cooper ³⁸	2013
	Undersøgelse	McCarthy ⁴⁰	2013
	Undersøgelse	Pfinder ³⁹	2013
Neuropsykologisk udvikling	Undersøgelse	Mullally ⁴³	2011
	Litteraturgennemgang	O'Keeffe ⁵²	2014
	Litteraturgennemgang	Flak ⁵¹	2014
	Litteraturgennemgang	Bay ⁴⁵	2011
	Litteraturgennemgang	Bertrand ¹³	2005

	Litteraturgennemgang	Hoyme ²	2005
	Undersøgelse	Alati ⁵⁵	2013
	Undersøgelse	Bower ⁴⁸	2013
	Undersøgelse	Day ⁵⁴	2013
	Undersøgelse	Graham ⁴⁹	2013
	Undersøgelse	Kelly ⁵⁷	2013
	Undersøgelse	Kesmodel ⁶⁶	2013
	Undersøgelse	Sayal ⁵⁶	2013
	Undersøgelse	Skogerbo ⁵⁸	2013
	Undersøgelse	Chen ⁵³	2012
	Undersøgelse	Fagerlund ⁴⁴	2012
	Undersøgelse	Falgreen Eriksen ⁵⁰	2012
	Undersøgelse	Hepper ⁴⁷	2012
	Undersøgelse	Kesmodel ⁶¹	2012
	Undersøgelse	Kuehn ⁶⁰	2012
	Undersøgelse	Skogerbo ⁵⁹	2012
	Undersøgelse	Underbjerg ⁴⁶	2012
Motorisk funktion	Litteraturgennemgang	Bay ⁴⁵	2010
	Undersøgelse	Kesmodel ⁶⁶	2013
	Undersøgelse	Nguyen ⁶³	2013
	Undersøgelse	Simmons ⁶⁵	2012
	Undersøgelse	Domellöf ⁶²	2011
	Undersøgelse	Simmons ⁶⁴	2010
Mental/psykisk sygdom	Litteraturgennemgang	O'Connor ⁶⁷	2009
	Litteraturgennemgang	Linné ⁷⁰	2003
	Undersøgelse	Larkby ⁷¹	2011
	Undersøgelse	Eliassen ⁷³	2010
	Undersøgelse	Rodriguez ⁷⁴	2009
	Undersøgelse	Zammit ⁶⁸	2009
	Undersøgelse	Disney ⁷²	2008
	Undersøgelse	D'Onofrio ⁷⁵	2007
	Undersøgelse	Fryer ⁶⁹	2007
	Undersøgelse	Alati ⁷⁶	2006
	Undersøgelse	Barr ⁷⁷	2006
Misdannelser	Litteraturgennemgang	Behnke ¹⁰³	2013
	Litteraturgennemgang	O'Leary ⁵	2012
	Litteraturgennemgang	Zwink ⁸⁴	2011
	Litteraturgennemgang	Ornoy ⁸³	2010
	Litteraturgennemgang	Hofer ⁷⁸	2009
	Litteraturgennemgang	Main ⁸⁵	2009
	Litteraturgennemgang	Burd ⁷⁹	2007
	Litteraturgennemgang	Henderson ³	2007
	Litteraturgennemgang	Henderson ⁴²	2007
	Litteraturgennemgang	Gray ¹¹	2006
	Litteraturgennemgang	Bertrand ¹³	2005
	Litteraturgennemgang	Hoyme ²	2005
	Litteraturgennemgang	Polygenis ¹⁰⁸	1998
	Undersøgelse	Feldman ⁸⁶	2012
	Undersøgelse	Ernhart ⁸²	1989
	Undersøgelse	Mills ⁸¹	1987
Somatisk sygdom	Litteraturgennemgang	Puumala ¹⁰⁹	2013
	Litteraturgennemgang	Giliberti ¹⁰⁶	2012
	Litteraturgennemgang	O'Leary ⁵	2012
	Litteraturgennemgang	Latino-Martel ⁸⁹	2010
	Litteraturgennemgang	Ornoy ⁸³	2010
	Litteraturgennemgang	Dietert ¹⁰⁴	2008
	Litteraturgennemgang	Weinberg ¹¹⁰	2008
	Litteraturgennemgang	Ting ¹¹¹	2005
	Litteraturgennemgang	Zang ⁸⁷	2005

Litteraturgennemgang	Lightfoot ¹⁰⁷	2004
Litteraturgennemgang	Gabriel ¹⁰⁵	1998
Undersøgelse	Shaheen ⁹³	2014
Undersøgelse	Slater ⁹¹	2014
Undersøgelse	Bonaventure ⁹⁰	2013
Undersøgelse	Mongraw-Chaffin ¹¹²	2009
Undersøgelse	Linneberg ⁹²	2004
Undersøgelse	Yuan ⁹⁴	2004
Undersøgelse	Bjerke ⁸⁸	1994